Untersuchungen über den Gehalt des Nativblutes an freien Phenolkörpern bei gesunden und nierenkranken Hunden

Wilhelm Kreuzer

Aus dem Institut für Tierpathologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Hans Sedlmeier

Untersuchungen über den Gehalt des Nativblutes an freien Phenolkörpern bei gesunden und nierenkranken Hunden

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Wilhelm Kreuzer
aus
Kulmbach

München 1957

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. H. L i e b m a n n

Referent: Professor Dr. Hans S e d l m e i e r

Tag der Promotion: 24. Juli 1957

U N I - Druck, München 13, Amalienstrasse 85

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554010_0026

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
A. Einleitung	1
B. Literatur	2
C. Methodik	30
D. Eigene Untersuchungen	33
E. Ergebnisse und Diskussion	40
F. Zusammenfassung	48
G. Literaturverzeichnis	50
J. Lebenslauf	57
H. Tabellen	

A. E i n l e i t u n g

Die Erkrankungen der Niere nehmen unter den Hundekrankheiten einen breiten Raum ein. Dabei interessiert neben der Differenzierung der verschiedenen Nephropathien vor allem das Krankheitsbild der Urämie. Besonders der klinisch und pathologisch-anatomisch so bunte urämische Symptomenkomplex hat immer wieder dazu angeregt, für seine verschiedenen Erscheinungsformen nach einer jeweils entsprechenden ätiologischen Grundlage zu suchen. Beim Menschen wie beim Tier wurde deshalb eine ganze Reihe von physikalischen (Alkalireserve des Blutes, Gefrierpunktserniedrigung, Oberflächenspannung, Leitfähigkeit, Blutkörperchenvolumen, H-Jonen-Konzentration u.a.) und chemische Methoden (Kreatin, Kreatinin, Cholesterin, Indikan, Xanthoprotein, Rest-N,NH_3, Harnstoff, Serumeiweiß-Labilitätsproben, Harnsäure u.a.) für Harn, Blut und Magensaft erarbeitet, nicht zuletzt mit der Absicht, sich Einblick in die Genese des Leidens und den temporären Funktionszustand von Organ und Organismus zu verschaffen. Ein Teil dieser Methoden hat als wertvolles diagnostisches und prognostisches Hilfsmittel Eingang in die Klinik gefunden. Hier verdient insbesondere neben Rest-N bzw. Harnstoff, Indikan und Xanthoprotein, die Bestimmung der freien und gebundenen Phenole Erwähnung. Unter anderem soll das Vorliegen von freien Phenolkörpern im Blut nach E. B e c h e r geradezu pathognomonisch für ein ganz bestimmtes Stadium renaler Urämie sein.

In der vorliegenden Arbeit soll nun im Rahmen der am hiesigen Institut getätigten Untersuchungen über die Nierenkrankheiten der Haustiere geprüft werden, wie sich die Phenole im Blute bei den verschiedenen Nephropathien des Hundes und insbesondere im Status uraemicus verhalten.

Weiterhin soll das Vorkommen der freien Phenole im Blut

1.) bei Hunden mit anderweitigen Nierenkrankheiten,

2.) bei Hunden, die nicht mit primären Nierenleiden, jedoch anderen Organkrankheiten behaftet sind

und schließlich bei gesunden Hunden untersucht werden.

B. Literatur

Phenolkörper

a) Entstehung:

Durch die Darmfäulnis entstehen aus dem Eiweiß Substanzen, wie sie beim Abbau durch die darmeigenen Fermente nicht gebildet werden. Senator (112), Bouchard (34), Czerny (37) stellten als erste solche Produkte fest. Die Arbeiten von Baumann, Salkowski, Nencki (91) und Schüler, sowie Th. Weyl (131) erbrachten den Beweis dafür, daß das Phenol im Dickdarm und in dickdarmnahen Bezirken des Dünndarms durch bakteriell bedingte hydrolytische Fäulnisprozesse, teils oxydativ, teils reduktiver Art aus den Eiweißspaltungsprodukten der Aminosäure Tyrosin entsteht. Phenylalanin kommt dagegen als Muttersubstanz nicht in Frage (Budge (36)). Die Bildung der Phenolkörper (Phenol, p-Kresol) beruht vorwiegend auf der Anwesenheit von spezifischen Fermenten (Indo-phenoloxydase) im Zellgefüge der phenolbildenden Bakterien. Diese sind durchwegs gram-negativ und gehören entweder zu den obligaten (Bac. putrificus, Bac. sporogenes, Clostridium perfringens) bzw fakultativen anaeroben (Bac. Coli commune, Bac. lactis aerog.) Darmbakterien (Baumann (8), Oppenheimer (95)). So ist an der Aufspaltung des Nahrungsmitteleiweißes und des Eiweißes der Magen- und Darmsäfte neben der coliformen Flora, Bac. Aerogenes lactis, Bac. proteus Bac. putrificus Bienenstock sowie das Clostrid.perfringens (Fränkel/Welch) beteiligt. Rhein (101) hat ein Bac. coli phenologenes beschrieben, das besonders reichlich Phenol bilden soll. An Zwischenkörpern, die beim Abbau des Tyrosins entstehen, wurden von Baumann (9) und Nencki (90) folgende angenommen: Tyrosin → Oxyphenylpropionsäure → Oxyphenylessigsäure → Kresol → Oxybenzoesäure → Phenol.

Für die Natur der Oxybenzoesäure als Zwischenkörper sprach neben theoretischen Erwägungen vor allem die Beobachtung, daß bei Fäulnis Oxybenzoesäure zu Phenol abgebaut wird. Als Zwischenkörper (Fürth, O., Scholl, R. (55), Randerath (100) beim Tyrosinabbau könnte auf Grund im Jahre 1915 gemachter Erfahrungen über den Abbau des Tyrosins durch Bierzellen, Hefen, Schimmelpilze und Bakterien noch folgende

Körper in Betracht gezogen werden: p-Oxyphenylalanin, p-Oxyphenylmilchsäure, p-Oxyphenylbrenztraubensäure u.ä.. Der Abbau setzt in jedem Falle an der Aminogruppe der Alaninkette des Tyrosins ein. B e c h e r (13) u.a. schreiben diesen, bei der Eiweißfäulnis entstandenen aromatischen Oxysäuren, eine Bedeutung für die Pathogenese gewisser Urämieformen zu. Dafür, daß das Phenol rein enterogenen Ursprungs ist, - man dachte eine Zeitlang an eine geringe Mitbeteiligung des intermediären Stoffwechsels -, spricht einerseits sein ausschließliches Vorkommen im Darminhalt und Urin beim gesunden Menschen, andererseits seine Abwesenheit im Darm beim Vorhandensein einer Dünndarmfistel bzw. sein Fehlen im Harn bei entdarmten Hunden; ferner die Verminderung bzw. Zunahme des Phenols im Harn und Fäces bei Beeinflussung der Dickdarmfäulnis. Einen überzeugenden Beweis für diese Annahme erbrachten aber erst N u t a l l und T h i e r f e l d e r (94) als sie zeigen konnten, daß steril aufgezogene Meerschweinchen kein Phenol mehr im Harn ausschieden.

Nach den Untersuchungen von M a c f a y d e n, N e n c k i und S i e b e r (8) wird rund 1/7 des gesamten in den Darmkanal eingeführten Eiweißes durch Fäulnis zerstört. T r a p p e i n e r (127) berechnete diesen Verlust für das Pferd auf 1/10 der Gesamtquantität. Der Einfluß von Alkalien, speziell von Kalziumkarbonat, steigert nach den Beobachtungen von B l u m e n t h a l (30), T i s s i e r, M a r t e l l (124) u.a. die Eiweißfäulnis im Dickdarm. Hingegen erfährt sie durch Milchsäurebakterien nach H u t e r (73) eine bedeutende Herabsetzung ihrer Intensität.

b) Resorption und Entgiftung:

Die Resorption der Phenole erfolgt auf Grund ihrer Lipoidlöslichkeit leicht und schnell (E l l i n g e r (44)). In 5 bis 10 Minuten wird bereits das Maximum der resorptiven Wirkung erreicht (E l l i n g e r (44)). Resorbiert wird das Phenol außer durch den Dickdarm auch von Uterus- und Lungenschleimhaut, von serösen Höhlen und offenen Wunden aus (S o l l m a n n (115)), ja sogar von der intakten Haut (N e u m a n n (91)). Hingegen gelangt direkt in den Magen eingeführtes Phenol nur wenig zur Resorption. Ein großer Teil konnte noch nach Stunden aus dem Magen ausgewaschen werden.

Als giftiger Fremdkörper muß in den Tierkörper aufgenommenes Phenol im in-

termediären Stoffwechsel entgiftet werden.

Die Hauptmasse des bei der Eiweißfäulnis im Darm resorbierten Phenols wird im Körper unverändert mit Ätherschwefelsäure aus dem Schwefel der Eiweißstoffe (Cystin/Cystein, Glutathion, Methionin) stammend und Glukuronsäure (durch Oxydation von Zucker entstanden (– im Hungerzustand erfolgt ihre Bildung auch aus Eiweiß -) gepaart und in Form der Alkalisalze der betreffenden Säure in Harn und Kot ausgeschieden. Der im Kot zur Ausscheidung gelangte Anteil überschreitet beim Menschen nicht 3–20% der Gesamtmenge des im Harn ausgeschiedenen Phenols. Die Phenole büßen beim Paarungsvorgang ihre Lipoidlöslichkeit ein und verlieren fast parallel damit laufend ihre Giftigkeit.

Ein kleiner Teil des Phenols wird zu Dioxybenzolen, in der Hauptsache Hydrochinon- und Brenzkatechin weiter oxydiert (B a u m a n n (7)). Sie erscheinen im Harn ihrerseits als Hydrochinon- und Brenzkatechinschwefelsäure bzw. -glukuronsäure. Ob der oxydierte Anteil des Phenols noch über die Stufen der Dioxybenzole hinaus oxydiert werden kann, etwa unter Aufspaltung des Benzolringes, harrt noch der Klärung. Groß dürfte der weiter als bis zu den Dioxybenzolen oxydierte Anteil des Phenols kaum sein (S c h a f f e r (106)). Neuerdings bringt man die Melanine mit dem Abbau von Tyrosin in Zusammenhang. Phenol wurde ferner von S c h u l z und K u n z (121) beim Menschen im Schweiß, von B o l l i n g e r und G r o s s (32) im Pelz von höheren Mammalieren und durch F. R o y (103) im Knochenöl nachgewiesen. Die Ablagerung und Entgiftung der Phenole findet, wie die niedrigen, kaum nachweisbaren Phenolmengen im Blute beweisen, nicht in der Blutbahn statt. Phenol verschwindet dafür zu schnell aus der Blutbahn. Zwar folgert B l u m e n t h a l (30) (B a r a c (5) spricht sich im gleichen Sinne aus) aus seinen Versuchen an entleberten Tieren, daß eine Entgiftung von Phenol durch Veresterung in geringerem Grade eine allgemeine Gewebseigenschaft zu sein scheint und in allen Zellen des Organismus stattfinden kann, doch dürfte nach der heute allgemein gültigen Ansicht die wichtigste Funktion dabei die Leber einnehmen. Ihr entgiftendes Prinzip wird als die fermentative Leistung einer Nikotinsäureamid/Nukleotid Fraktion aufgefaßt. Nach D u b i n (41) soll jedoch erst eine größere Zufuhr von Phenol den Anstoß zu ausgiebiger Synthese geben.

Neben der Leber ist auch die Niere, wenn auch nur in unbedeutendem Umfange zur Paarung mit Ätherschwefel- und Glukuronsäure fähig. Ferner besitzt auch das Blut selbst in Form von Phenolasen fermentativ wirksame Stoffe, welche

die Phenolkörper unter Bildung von Farbstoffen zu zerstören vermögen.

In welchem Maße die einzelnen Stationen an der Phenolentgiftung beteiligt sind, bedarf jedoch noch eingehender Klärung. So sind P e l k a n und W h i p p l e (97) der Auffassung, daß die Phenole zur Hälfte in der Darmschleimhaut, in den Körperflüssigkeiten und im Leberparenchym oxydiert, zur Hälfte in der Leber mit Schwefelsäure und Glukuronsäure gepaart werden. Die Koordinierung der gepaarten Säuren hingegen erfolgt nach seiner Auffassung nur in der Leber. P r y d e und H a m i n g w a y (66) verlegen die Paarung mit Glukuronsäure einzig und allein in die Leber. Einen Beweis für diese Annahme erbrachte A l s l e b e n (1). Er konnte zeigen, daß die intravenöse Injektion von Darminhalt in die Vena jugularis bei Versuchstieren zum Tode führte, während dies bei einer Injektion in die Pfortader nicht der Fall war. Im Widerspruch damit steht die Meinung M a r e n z i s (84). Er ist der Ansicht, die Frage nach einem für die Phenolpaarung ausschließlich verantwortlichen Organ verneinen zu müssen (M a r e n z i (83)), da er bei entleberten Hunden (M a r e n z i (85)) keinerlei Störung der Phenolpaarung fand. Nach dem gleichen Verfasser erfolgt diese mit Schwefelsäure bevorzugt im Dickdarm (H o u s s a y und M a r e n z i (70)) und in den benachbarten Dünndarmabschnitten. B e c h e r (15) glaubt, daß es schon in der Darmwand selbst zur Paarung der Phenole mit schwefeliger Säure, wie sie aus der Zerstörung des im Verlaufe der Darmfäulnis gebildeten Schwefelwasserstoffes entsteht, kommen kann. Der Phenolester der schwefeligen Säure wird dann in der Leber zum Phenolester der Schwefelsäure oxydiert. S a t t a (105) aber fand bei Hunden nach Phenolvergiftung die höchsten Werte an Phenylschwefelsäure in der Leber, dann folgten in absteigender Reihe Nieren, Magen, Darm, Lunge und Blutbahn. Im Gehirn wurde überhaupt keine gepaarte Säure gefunden. Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen B a r a c s (5), der im Gehirn phenolvergifteter Hunde eine Anreicherung von gepaarten Säuren bemerken konnte. Zu ähnlichen Ergebnissen wie S a t t a (105) gelangte auch B l u m e n t h a l (30). B a u m a n n (6) stellte bei einem an Phenolvergiftung verendeten Hund 2 Stunden nach der Vergiftung in 100 Teilen Leber 19-mal soviel gekoppeltes Phenol wie in 100 Teilen Blut fest. Die ursprünglich von B a u m a n n und S c h m i e d e b e r g (10) und namentlich von F e n y v e s s y (50) gemachte Annahme, daß die Glukuronsäurepaarung erst eintritt, wenn das Reservoir der zur Verfügung stehenden Schwefelsäure erschöpft ist, trifft wenigstens für den Menschen

und das Kaninchen (nach T o l l e n s (126)) nicht zu (B e c h e r (14)). Besonders beim Kaninchen wächst nach Phenolzufuhr die Glukuronsäuremenge im Harn viel stärker an als die der Ätherschwefelsäure, obwohl noch präformierte Schwefelsäure ausgeschieden wurde. Von der Glukuronsäure ist zu sagen, daß sie die Gewebe genau so wenig wie die Ätherschwefelsäure vorgebildet enthalten. Sie entsteht erst im Moment, wo der Organismus ihrer zur Entgiftung bedarf. B l u m e n t h a l (30) skizziert den Entstehungsvorgang dabei wie folgt: "Durch die Lipoidsubstanzen der Zellmembran angezogen, dringt das Phenol auf Grund seiner Lipoidlöslichkeit in die Zellen ein. Die Zelle reagiert auf dieses Vorkommnis durch Bildung von Schwefel- und Glukuronsäure aus ihren Eiweiß- und Kohlehydratvorräten".

Bei den Pflanzenfressern herrscht die Paarung mit Glukuronsäure im allgemeinen vor. Die Versuche von F e n y v e s s y (48) ergeben, ganz im Gegensatz zu den Ergebnissen M e y e r s (88) eine Ausscheidung der gepaarten Glukuronsäure unabhängig vom pH-Wert der Nahrung und des Glykogenbestandes des Körpers.

Über die Geschwindigkeit der Phenolausscheidung liegen systematische Untersuchungen kaum vor. K u n k e l (76) gibt in seinem Handbuch der Toxikologie an, daß schon 15 Minuten nach der Aufnahme der Harn eine deutliche Phenolreaktion zeigt, das meiste nach 4-5 Stunden ausgeschieden ist und nach 12 Stunden nur noch verschwindend kleine Mengen im Harn erscheinen. F e n y v e s s y (49) zufolge ist die Ausscheidung von Phenylglukuronsäure erst 24 Stunden nach der Zuführung per os beendet.

A. E. B r a u n s t e i n und A. E. P o r s c h e n (35) gelangen bei der Zusammenfassung ihrer Versuchsergebnisse zu dem Schluß, daß die Änderungen im Tonus des vegetativen Nervensystems, die durch sympathiko- bzw. parasympathikotrope Gifte, wie es die Phenolkörper sind, bewirkt werden, einen gewissen Einfluß auf die Geschwindigkeit der Oxydation und Paarungsvorgänge ausüben können.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

Die Menge der im Organismus gebildeten Phenole schwankt mit dem Umfang der Darmfaulnis und der Intensität der Oxydationsvorgänge im Organismus. Ihre Entgiftung ist eine Funktion der Leistungsfähigkeit des entgiftenden Systems.

c) Phenole im Blut:

Nach der heute gemeinhin geltenden Anschauung treten die Phenole (S t r e p p (120), E. B e c h e r (24)) nie bzw. nur in verschwindend geringer Konzentration frei auf, sondern nur gepaart in Bindung an Ätherschwefel- und Glukuronsäure. Die in beiden Fraktionen relativ niedrigen Blutwerte erklären sich nach P e l k a n und W h i p p l e (88) und B l u m e n t h a l (30) durch den schnellen Übertritt dieser Substanzen aus der Blutbahn in die Gewebe. So gelang es B e c h e r (24) (Millon-Reagens) im Normalblut des Menschen nur gebundene Phenole in Beträgen um 0,13 mg% nachzuweisen. T h e i s und B e n e d i k t (123) verneinen dagegen sogar deren reguläres Vorkommen. Man erklärt sich den negativen Befund letzterer durch das im Zuge der Bestimmung erforderlich werdende Kochen des Blutfiltrates verursacht. B a b k i n und W o i n a r (3) konnten bei Anwendung des Houghton/Pelly-Verfahrens - es handelt sich um die Umwandlung des Phenols in Indophenol in Gegenwart von Dimethyl -p-phenylendiamin - im proteinfreien Filtrat des Blutserums keine freien Phenole entwickeln. M a r c o l o n g o (82) ermittelte nach einer von ihm geschaffenen Methode, die sich auf die Richtlinien von B e c h e r stützt, den Gehalt an freiem Blutphenol zu 0,05-0,08 mg%. E.G. S c h m i d t, M.G. S c h u m l o w i t z und H. W y l i e (109) gelangten bei der Verwendung von diazotiertem p-Nitroanilin als Phenolreagens im menschlichen Blut zu 0,0198 mg% freiem, ätherlöslichem Phenol. Zu ähnlichen Ergebnissen kam G o m o r y (58) bei Benutzung von Red-B-Salz (5-Nitro-2-Aminosol) als quantitativem Nachweismittel. Er erhält freie Phenolwerte zwischen 0,017 bis 0,022 mg% pro Liter nativem Blutserum.

Die bisher beschriebenen Ergebnisse stehen in auffälligem Gegensatz zu Werten von 1-2 mg%, über welche in der amerikanischen und japanischen Literatur berichtet wird. B a b k i n und A. W o i n a r (3), S c h m i d t, S c h u m l o w i t z und H. W y l i e (109) hegen Zweifel hinsichtlich der Höhe der obigen Werte an freiem Phenol im Blut. Sie führen die Abweichung auf die Ungenauigkeit der angewandten Methode zurück. Ähnlich dürften auch die von N a s s i (89) mittels der von ihm zu diesem Zwecke modifizierten Koppenschaar'schen Methode (Bromierung) ermittelten Beträge zu bewerten sein. Sie belaufen sich auf 1,80 bis 5,56 mg% beim Menschen.

S c h m i d t (109) ist überhaupt der Ansicht, ebenso wie L a m b r e c h t s und B a r a c (77), daß die allgemein als freie Blutphenole

bezeichneten Werte in Wirklichkeit die diazochromogene Resultante einer Gruppe von chemisch anders gearteten Substanzen darstellen (Imidazolwert). In diesem Sinne dürften zumindest teilweise dann die ebenfalls durch die Diazoreaktion bei Verwendung von diazotiertem Nitroanilin gewonnenen freien Phenolwerte: P e l k a n (96), T h e i s und B e n e d i c t (123) (1,163 mg% Mensch), S a k a i (104) (1,74 mg/ Kaninchen), T o k u j a m a (125) (1,69 mg% Kaninchen im arteriellen und 1,4 mg% im venösen Blut), D e i c h m a n n (39) (0,0 - 0,08 mg% Mensch), S c h m i d t (109) (0,0198 mg% Mensch) und M a r e n z i (86) (1,6 mg% Ratte) aufzufassen sein.

Das ebenfalls auf dem Prinzip der Diazotierung beruhende, jedoch durch Gebrauch von Sulfanilinsäure abgewandelte Verfahren von M e s c h k o v, H a n k e und K o e s s l e r (165) ergibt kleinere Werte als die oben angegebenen. Offenbar reagiert diazotiertes Paranitroanilin im Blut mit mehr Phenolderivaten als die Sulfanilinsäure.

M a r e n z i und B a n f i (87) haben ferner die Beobachtung gemacht, daß die aus der Bestimmung nach der Theis-Benedikt'schen Methode resultierenden Werte durch gewisse, dabei in Anwendung kommende Reagenzien (Natriumkarbonat und Natronlauge) sowie durch einige in den Untersuchungsmaterialien beinhaltete Bestandteile (Ammoniak) beeinflußt werden.

Es ist bei der Diazoreaktion zu bedenken, daß sie keineswegs nur spezifisch für Phenole ist. Wie schon angedeutet, stellt der Diazowert nach Auffassung verschiedener Autoren einen Imidazolwert dar. Sehr große Bedenken müssen dann erst geltend gemacht werden, wenn diese Methode zur Bestimmung von Phenol im Blut angewendet wird. Man nimmt nämlich an, daß für die Diazoreaktion in Blut- und Gewebsfiltraten in erster Linie Imidazolabkömmlinge und aromatische Aminosäuren (Tryptophan, Phenylalanin) verantwortlich zeichnen. So konnten B a r a c und L a m b r e c h t s (77) auf Grund spektrophotometrischer Messungen dartun, wie mit Diazolösung gekuppelte Blutfiltrate Absorptionen zeigen, die praktisch mit den in gleicher Weise behandelten Imidazolen identisch sind.

R a k e s t r a w (99) erhielt bei Benutzung des Folin-Denis-Reagens (Phosphorwolfram-Phosphormolybdänsäure) im Menschenblut durchschnittlich 1,8 - 2,43 mg% freies und 0,17 - 0,18 mg% gebundenes Phenol, im Hundeblut durchschnittlich 2,5 mg% freies und 0,3 mg% gebundenes Phenol. Diese Werte liegen im allgemeinen um rund 0,4 mg% höher als die bei Diazotierung

mit Paranitroanilin erzielten. Der Unterschied dürfte wohl auch deshalb zustande kommen, weil das angewendete Reagens höchstwahrscheinlich über weniger Spezifität für Phenol als das p-Nitroanilin verfügt. P e l k a n und W h i p p l e (97) untersuchten mit der von ihnen modifizierten Folin-Denis-Methode den Stoffwechsel für Phenole. Sie bemerkten nach intravenöser Injektion von Phenol, dessen gleichmäßige Verteilung auf Körperflüssigkeiten und Gewebe. Während die freien Phenole aus dem Blute verschwinden, zeigen dafür die gepaarten Phenole eine rapide Zunahme mit einem Maximum innerhalb von einer Stunde. Auch letztere verteilen sich gleichmäßig im Körper. M a r e n z i (86) fand mit der von ihm stammenden Methode bei ähnlich gearteten Versuchen in Rattenorganen folgende Werte:

	freies Phenol (mg%)	gebundenes Phenol (mg%)	Gesamtphenol (mg%)
Niere	13,8	1,5	15,3
Leber	13,9	1,9	15,8
Milz	18,0	3,2	21,2
Muskel	17,1	2,0	19,1
Lunge	13,8	2,4	16,2

Was die Höhe der gebundenen Phenole betrifft, so belaufen sich diese nach M a r c o l o n g o (82) (Millon) auf 0,1 - 0,15 mg% (Mensch), S a k a i (104) (p-Nitroanilin) auf 0,51 mg% (Kaninchen), M a r e n z i (86) (p-Nitroanilin) auf 0,2 mg% (Ratte), D e i c h m a n n (39) (p-Nitroanilin) 0,0 - 0,08 mg% (Mensch) und R a k e s t r a w (99) (Folin-Denis-Reagenz) 0,17 bis 0,8 mg% (Mensch) und 0,3 mg% (Hund). Nach T h e i s und B e n e d i c t (123) enthält das Blut nur gelegentlich bzw. überhaupt keine gebundenen Phenole.

Die im Blut aufgefundenen Gesamtphenole ergeben sich aus Obigem wie folgt:

Bei M a r e n z i (86) 1,8 mg%, M a r c o l o n g o (82) 0,5 - 0,55 mg%, bei S a k a i (104) 2,25 mg% und bei B e c h e r (24) 0,04 - 0,22 mg%.

Dabei sind nach B e c h e r (12) u.a. 3/4 der Blutphenole p-Kresol und

1/4 Phenol. S i e g f r i e d und Z i m m e r m a n n (113) fanden bei quantitativen Harnphenolbestimmungen beim Menschen das Phenol zu durchschnittlich 42 % und das p-Kresol zu 58 % an den Harnphenolen beteiligt. Sie schließen daraus, daß dieses Verhältnis in Darminhalt und Blut wohl ein ähnliches ist.

U r ä m i e

a) Begriff der Urämie

Die Urämie (Harnvergiftung) stellt kein einheitliches Krankheitsbild dar, da ein Teil der urämischen Symptome stets mit Niereninsuffizienz (echte Urämie) einhergeht, ein anderer aber auch ohne diese auftreten kann (Pseudourämie). Während bei der echten Urämie eine Retention von harnpflichtigen Stoffen als Ausdruck einer Nierenschwäche statthat, ist die falsche Urämie vom Funktionszustand und der Arbeitsleistung der Nieren vollkommen unabhängig. Sie ist nicht an eine Niereninsuffizienz und der daraus resultierenden Retention harnpflichtiger Stoffe gebunden, wenngleich sie auch beim Menschen im Verlauf einer akuten diffusen Glomerulonephritis, der malignen Sklerose und bei verschiedenen Formen der Nephrose und nicht nephritischer Anurie beobachtet wurde.

Die Pathogenese der Pseudourämie des Menschen wird von V o l h a r d (129), F a h r (46), N o n n e n b r u c h (93) u.a. auf lokale cerebrale Zirkulationsstörungen mit Gefäßspasmen bezogen. Sie äußern sich im Falle der akuten Verlaufsform in Gestalt von Hirnödem mit Hirndrucksteigerung, einerseits bedingt durch Erhöhung der Kapillarpermeabilität der Gehirnkapillaren oder hypoxydotische Kapillarschädigung durch Arteriolospasmen, andererseits mit Erhöhung des hydrostatischen Druckes in den Gehirnkapillaren durch vermehrte Flüssigkeitstransudation und dem verminderten Flüssigkeitstransport durch die Lymphgefäße infolge Hirndruckerhöhung; bei der chronischen Pseudourämie hingegen werden lokale Gefäßspasmen an verschiedenen Stellen des Gehirns und der Medulla oblongata, vergesellschaftet mit Sauerstoffmangel, bzw. eine allgemeine Hirnarteriosklerose als auslösende Momente angesehen. Ferner ist auch eine Herzinsuffizienz ursächlich in Betracht zu ziehen.

aa) Einteilung der echten Urämie (renale Urämie)

Bei der echten Urämie bestehen keine Meinungsverschiedenheiten darüber, daß die urämischen Symptome als Folgen einer Autointoxikation, hervorgerufen durch die Retention sämtlicher harnfähiger Stoffe, infolge Niereninsuffizienz aufzufassen sind.

Für ihre renale Entstehungsweise zieht E p p i n g e r (45) folgende Möglichkeiten in Betracht:

1.) Filtrationsstörungen: solche treten z.B. infolge sklerotisierender Kapillaritis auf, wobei vielleicht auch die zu filtrierenden Harnstoffmengen auf Hindernisse stoßen. Die Filtrationsleistung als solche hängt auch von der Nierendurchblutung bzw. der Herzleistung ab. Bei bestehender Rückresorptionsverminderung, also bei Schädigung der Tubuli, steigt der Druck im Kanälchensystem und damit auch im Baumann'schen Raum an, wobei auch eine Filtrationsverminderung auftreten kann, die aber meist nicht sehr erheblich ist.

2.) Atypische Rückresorption: sie tritt nur bei höhergradigen Nierenveränderungen, besonders bei tubulärer Insuffizienz auf. Es handelt sich dabei um eine pathologische Rückresorption von Stoffen, die unter normalen Bedingungen gar nicht oder nur zum geringen Teil rückresorbiert werden. Durch antiosmotische Leistung des Kanälchensystems werden dabei die Schlackenstoffe in das Blut eingeschleust und dort dann in höherem Grade als bei der Filtrationshemmung angereichert. Die Folge ist eine Rückresorptionsurämie.

3.) Absolute Retention: bei hochgradiger Harnstauung durch Verlegung der harnableitenden Wege mit Nieren- oder Blasensteinen kann es ebenfalls zu einem Rücktritt von harnpflichtigen Stoffen in das Blut kommen. Der bereits eingedickte, also schlackenreiche Harn, gelangt dabei ohne Zwischenschaltung des Kanälchenepithels in das Interstitium der Nierenpyramide und wird nun vollständig rückresorbiert. Es kommt dabei ebenfalls zu einem Anstieg von harnpflichtigen Substanzen im Blut.

Die echte Urämie kann als akutes und chronisches Krankheitsbild in Erscheinung treten. Die akute Form bleibt in ihrem Vorkommen beschränkt auf anurische und hochgradig oligurische Zustände, akute diffuse Nephritis, doppelseitige Nephrektomie, Verlegung bzw. Verschluß des harnabführenden Systems durch Nieren- oder Blasensteine und bei Prostatahypertrophie oder

ureteren Kompression durch Uteruscarcinom. Auch bei necrotisierenden Nephrosen und anderen schweren akuten tubulären Nierenschäden, verursacht durch zahlreiche endogene und exogene Intoxikationen, verläuft die echte Urämie in Form ihres akuten Krankheitsbildes.

Die Symptome der echten akuten Urämie sind am reinsten und vollkommensten ausgeprägt bei totaler Anurie.

Weit häufiger hingegen kommt die chronische Verlaufsform der echten Urämie vor. Voraussetzung für ihr Auftreten, so wird von verschiedenen Seiten betont, ist das Bestehen einer Niereninsuffizienz dekompensatorischen Charakters. V o l h a r d (129) bezeichnet dieses Stadium als vollentwickelte, H e i l m e y e r als absolute Niereninsuffizienz. Die echte Urämie wird am meisten bei Schrumpfnieren beobachtet, besonders bei sekundärer und genuiner, aber auch bei pyelonephrotischer und nephrotischer Schrumpfniere bei Nierenamyloid; ferner bei Zystennieren.

Grundsätzlich kann jede ausgedehnte, höhergradige, längerbestehende Nierenerkrankung, bei welcher das Nierenparenchym eine hochgradige Reduzierung oder Funktionseinbuße erfahren hat, zu einer Urämie Veranlassung geben, wenn dadurch die Ausscheidungsfunktion mindestens auf ein Drittel ihrer ursprünglichen Leistung herabgemindert wird.

Das klinische Bild ist bei den einzelnen Fällen der Urämie nicht selten recht verschieden, und man kann öfters verschiedene Formen der Urämie voneinander abgrenzen. So nehmen B e c h e r (17) und V o l h a r d (122) unter Berücksichtigung der klinischen Symptome eine weitere Differenzierung des Komplexes der echten Urämie vor. Sie unterteilen in:

I. Urämie durch Retention der intermediären Eiweißabbauprodukte (Harnstoff und Harnsäure): bei fehlender oder geringgradiger Retention der Darmfäulnisprodukte. Die Ursache ist in einer verlangsamten Blutdruckströmung der Niere bei nicht oder nur wenig gestörter Kanälchen-Funktion zu suchen.
   Symptom: Benommenheit
   Auftreten: bei akuter Nephritis

II. Azidotische Form der Urämie: sie ist durch eine starke Retention und Bildung von Säuren gekennzeichnet.
   Hauptsymptom: tiefe Atmung
   Auftreten: in erster Linie bei azotämischer Urämie.

III. Intestinale autotoxische Form: es kommt zu einer starken Retention der Darmfäulnisprodukte.
Kardinalsymptom: Magen-Darmsymptome, Temperaturabfall.

IV. Formen mit vorwiegender Steigerung des Eiweißzerfalles:
Leitsymptom: Muskelschwund.

V. Formen mit Vorwiegen der Symptome durch Jonenverschiebungen im Blut und im Gewebe:
Markantestes Symptom: klonische Krämpfe.

VI. Mischformen verschiedenster Art.

Im allgemeinen tritt bei Nephrosen trotz der bestehenden Veränderung des anatomischen Substrates keine Urämie auf, da bei ihnen die Schädigung der Kanälchen und Glomeruloepithelien nur so weit geht, daß die Nierenfunktion noch im wesentlichen erhalten bleibt. Die Konzentrationen der Rest-N-Substanzen, des Indikans und der Xanthoproteinkörper sind normalerweise nur unwesentlich erhöht. **R a n d e r a t h** (100) erklärt diese Tatsache damit, daß trotz vorhandener Glomerulus-Funktionsstörung durch den Glomerulus infolge der erhaltenen Zirkulation bei erhöhter Permeabilität nicht weniger, sondern mehr ausgeschieden wird, sofern es nicht doch endlich zu einer glomerulonephrotischen Zirkulationsstörung kommt.

Nur bei Kombination mit einer entzündlichen Nierenerkrankung findet sich auch eine Erhöhung der Harnfixa.

Die renale Retention von harnpflichtigen Stoffen scheint überhaupt der Ausdruck entzündlich bedingter Nierenveränderungen zu sein. Die Zunahme des Rest-N bleibt bei allen Nephritiden, solange es dabei nicht zur Ausbildung einer Niereninsuffizienz kommt, innerhalb mäßiger Grenzen und übersteigt selten 200 mg%. Indikan und Xanthoproteinkörper hingegen sind nicht oder nur ganz geringgradig erhöht.

Ähnliches gilt für die Stauungsniere. Auch hier stellt sich nur eine geringgradige Harnstoff- und Harnsäureretention ein, aber keine Retention von aromatischen Substanzen. B e c h e r (20) spricht hierbei von einer zirkulatorischen Niereninsuffizienz und versteht darunter eine durch schlechte Durchblutung der Niere bei nur wenig gestörter Kanälchenfunktion auftretende Insuffizienz. Die Niere kann den Harnstoff deswegen nicht eliminieren, weil die Blutmenge, die das Organ durchströmt, für seine Aus-

scheidung zu gering ist. Die aromatischen Substanzen hingegen, welche viel stärker konzentriert werden können als der Harnstoff, bedürfen zu ihrer Ausscheidung wesentlich geringerer Harnmengen.

bb) Extrarenale Urämie

Bei einer Reihe von Krankheiten tritt eine Funktionsstörung der Niere und Urämie auf, obwohl die Nieren morphologische Veränderungen vermissen lassen. Es handelt sich dabei um extrarenal ausgelöste Funktionsstörungen der Niere. Ätiologie und Wesen der Krankheiten, bei denen derartig extrarenal bedingte Störungen der Nierenleistungen vorkommen, sind keinesfalls einheitlich oder wesensverwandt.

Von N o n n e n b r u c h (92) werden diese Erscheinungen unter dem Begriff des extrarenalen Nierensyndroms zusammengefaßt. Er bezeichnet damit Zustände, bei denen in Abhängigkeit von extrarenalen Schädigungen Nierenfunktionsstörungen auftreten, die nicht durch morphologische Veränderungen am Nierenparenchym erklärt werden können. Sie haben keinen selbständigen Charakter und hinterlassen nach Aufhören der extrarenalen Schädigung auch keinen anatomischen Befund an der Niere.

N o n n e n b r u c h (92) führt für den Menschen drei besondere Formen an:

I.) das Hepatorenale Syndrom (bei Leber- und Gallenkrankheiten).

II.) Extrarenales Nierensyndrom (bei Hypochlorämie)

III.) cerebrale Form bei Blutungen, Erweichungen, Leptomeningitis und Encephalose.

Das Hepatorenale Syndrom ist durch eine parenchymatöse Leberschädigung mit gleichzeitiger Funktionsstörung der Nieren gekennzeichnet. Die Funktionsstörungen der Niere konnen von pathologisch-anatomisch nachweisbaren Nierenveränderungen begleitet sein, aber auch fehlen. Die fast stets vorhandene Steigerung der Rest-N-Substanzen resultiert teilweise sowohl aus der Erhöhung des Residual-N, wie auch des Rest-N. Schuld an der Erhöhung des Residual-N soll eine Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels der Leber tragen; dementsprechend soll der Anstieg der Xanthoproteinstoffe des Indikans im Blut eine Folge der fehlenden Entgiftung der aromatischen Oxysäuren durch die Leber sein.

Zu den extrarenalen Urämien werden auch jene gerechnet, die infolge des hohen Salzverlustes im Blute und bei Plasmavolumenexsikkose auftreten. Wenn nämlich der Flüssigkeitsgehalt des Blutes zu stark absinkt, wird die Nierenfunktion unzureichend. F r e y (54) sieht ihre Ursache in einer Störung des äquimolekularen Austausches von Natriumchlorid und der Harnfixa in den Tubuli. Wenn nämlich das zum tubulären Austausch notwendige Na Cl in dem durch die Glomeruli angebotenen Ultrafiltrat zu wenig vorhanden ist, so wird der tubuläre Austausch der harnpflichtigen Stoffe gehemmt und unter Umständen sogar unmöglich gemacht.

Außer der mangelhaften Ausscheidung der harnpflichtigen Stoffe im Sinne einer Retentionsurämie ist an der Entstehung der hypochlorämischen Urämie auch ein vermehrter Anfall von Stoffwechselschlacken des Eiweißabbaus beteiligt. Als Folge der Wasserverarmung des Organismus tritt nämlich auch ein vermehrter Eiweißzerfall auf, da auch der Eiweißstoffwechsel durch die Exsikkose und die Störung der Isoionie eine schwere Schädigung erfährt.

Es bestehen folgende Ursachen einer Rest-N-Steigerung infolge Exsikkose und Hypochlorämie (H o f f (67)):

1.) Zustände mit häufigem Erbrechen = Hypochlorämie durch enteralen Verlust Cl-haltiger Flüssigkeit, besonders bei Pylorusstenose, hohem Darmverschluß, Hyperemesis gravida.

2.) Exsikkose und Hypochlorämie als Komplikation einer Urämie infolge organischer Niereninsuffizienz bei langandauerndem urinösen Erbrechen, aber auch im Endstadium der chronischen Nephritis; außerdem Hypochlorämie durch hohe renale Na Cl - Verluste in seltenen chronischen Nierenkrankheiten wie z.B. bei der sog. Salzverlustniere, bei Nierentuberkulose, chronischer Nephritis, Zystenniere u.a..

3.) Schwere Gastroenteritis bei Ruhr, Cholera, Magen-Darmstörungen mit hartnäckigen Durchfällen.

4.) Azotämie bei schwerem Diabetes mellitus; die großen Urinmengen des Diabetikers führen zu hohen Verlusten an Kochsalz.

5.) Exsikkose und Hypochlorämie bei exkretorischen Pankreasstörungen, bei Pankreatitis und Pankreasnekrosen.

6.) Zustände mit hochgradigen Ödemen und hydropischen Ergüssen.

7.) Exsikkose und Hypochlorämie bei ausgedehnten Verbrennungen und nach

Operationen; sie wird auch als innere Hypochlorämie bezeichnet.

8.) Hypochlorämie und Exsikkose bei Nebennierenrindeninsuffizienz; hierbei werden schwere, zum Tode führende organische Nierenschädigungen beschrieben.

Nach F r e y (54) spricht man in allen diesen Fällen besser von einer funktionellen Urämie. Hyposalie im Blut und damit auch im provisorischen Harn hat nämlich eine saloprive Niereninsuffizienz funktioneller Genese als Ausdruck einer Minderung der tubulären Arbeitsweise zur Folge.

Die extrarenal ausgelösten Funktionsstörungen der Niere können schließlich von morphologischen Veränderungen in den Nieren begleitet sein. Häufig sind Verkalkungen.

Daneben gibt es noch zahlreiche Krankheitszustände mit Rest-N-Erhöhung ohne morphologische Veränderungen und ohne funktionelle Störungen der Niere. Man bezeichnet diese als extrarenale Azotämie (e.A.).

Die e.A. entsteht aus einem Mißverhältnis zwischen normaler Nierenleistung und einem Überangebot an harnpflichtigen Stoffen oder an einem Mangel von Harnlösungswasser. Es wird deswegen zwischen einer e.A., entstanden durch erhöhten Eiweißabbau, und einer solchen infolge verminderten Flüssigkeitsangebotes an die Nieren unterschieden.

Zu ersterer gehören die Rest-N-Erhöhungen bei zentralnervös ausgelöster Änderung des Eiweißstoffwechsels, wie sie vorkommt bei verschiedenen zentralnervösen Reizzuständen, z.B. bei akuten zirkulatorischen Störungen des Gehirns, bei Leptomeningitis, bei Pachymeningitis, bei Contusio cerebri u.a., ferner der Rest-N-Anstieg in den ersten Tagen einer akuten fieberhaften Erkrankung. Eine weitere Form der e.A. durch erhöhten Eiweißabbau ist die e.A. nach größeren Operationen. Bei diesen Zuständen spielt für die Entstehung der Azotämie neben einem lokal gesteigerten Eiweißabbau im Operationsbereich sehr wahrscheinlich eine Eiweißstoffwechselstörung durch zentralnervöse Einflüsse eine Rolle (H o f f (67)). Bei der zweiten Form der e.A. kommt als wichtigster pathologischer Faktor ein vermindertes Angebot von Körperwasser und damit Lösungswasser an die Niere für die Ausscheidung der Harnfixa in Betracht. Es sind dies meistens Erkrankungen, die mit einer Exsikkose einhergehen.

b) Erklärung der Urämie

Viele Theorien sind zur Erklärung der Pathogenese der Urämie aufgestellt worden. Fast alle harnpflichtigen Stoffe versuchte man im Laufe der Zeit dafür verantwortlich zu machen.

A s c o l i (2) wollte sogar der erkrankten Niere als solcher einen spezifischen Einfluß durch Nephrolysinbildung zuschreiben. H a m b u r g e r (64) und Mitarbeiter hingegen sehen die Hauptursache der klinischen Erscheinungen der Urämie in einer Störung des Gleichgewichts des Elektrolyt- und Wasserhaushalts des Blutes. S t r a u b und S c h l a y e r (118) glaubten die Urämie durch Säurevergiftung allein erklären zu können; tatsächlich kommt es bei der Urämie zu einer Azidose. Viele Erscheinungen im klinischen Bilde der Urämie lassen sich aber nicht auf Säurevergiftung zurückführen. P f e i f f e r (98) faßte die Urämie als Eiweißtoxikose auf. Er wies auf Analogie bei der Verbrennung und beim anaphylaktischen Schock hin. W i d a l (132) hatte schon darauf aufmerksam gemacht, daß die Symptome der Urämie mit einer Rest-N-Erhöhung im Blut einhergehen. Man nahm an, daß sich unter diesen Komponenten die urämischen Gifte befinden. So dachte F r e r i c h s (53) sich die Urämie durch Ammonämie entstanden; aus dem retinierten Harnstoff sollte sich im Blut kohlensaures Ammonium bilden.

R o h o n y i und L a x (102/78) nahmen an, daß es bei der Urämie zunächst zu einer Änderung der Zellpermeabilität der Gewebszellen komme und daß dadurch relativ große Mengen von abiuretem Stickstoff, die in den Geweben dauernd vorhanden sind, ins Blut übertreten könnten und dann als Folge davon die Symptome der Harnvergiftung auftreten. Diese Erklärung kann, wie B e c h e r (25) meint, deshalb nicht richtig sein, weil bei der Harnvergiftung nicht nur der Rest-N des Blutes, sondern auch derjenige der Gewebe über den Normalwert hinaus ansteigt. Auch hat der abiurete Stickstoff des Gewebes normalerweise eine ganz andere Zusammensetzung wie der des Blutes bei Niereninsuffizienz. In den Geweben, insbesondere in der Muskulatur, macht der Stickstoff des Kreatins einen erheblichen Teil des gesamten Rest-N aus. Wenn es bei der Urämie zu einem Übertreten ins Blut käme, müßte der dabei erhöhte Blut-Rest-N zum großen Teil aus Kreatinin-Stickstoff bestehen, was jedoch nicht der Fall ist. Aber auch französische Forscher neigen zu der Meinung, daß der Residual-N des Blutes (=abiureter Stickstoff) eine Parallele zu der Schwere der urämischen Symptome erkennen läßt. Höchstwahrscheinlich handelt es sich bei der frag-

lichen Substanz um ein proteinogenes Amin (L i c h t w i t z (80)).

Das Gemeinsame eines Großteils dieser unitaristischen Anschauungen liegt darin, daß bei der Entstehung der Urämie proteinogene Stoffe eine Rolle spielen. Sie alle vermögen das Bild der Urämie nicht befriedigend zu erklären, so gewiß der eine oder der andere dieser Faktoren an einzelnen Zügen des Gesamtbildes mitwirkt.

Schon B o u r c h a r d (33) hatte darauf hingewiesen, daß es sich wohl nicht um einen einzigen Stoff, sondern um eine ganze Summe von Giften handeln müsse, welche die urämischen Erscheinungen hervorrufen. Dieser Meinung pflichtet man heutzutage im wesentlichen bei. Für die Erklärung der Urämie kommen nach der heute gültigen Anschauung mehrere pathologische Momente in Frage, wie die Azitose, die Retention von Darmfäulnisprodukten und die Anhäufung des Rest-N und anderer intermediärer Stoffwechselprodukte. Die letzteren macht man für den bei Urämie bis zu 40 % über die Norm hinausgesteigerten Eiweißzerfall verantwortlich (D ü r r (43)). Den Veränderungen im Jonenhaushalt des Blutes mißt man jedoch wenig oder keine Bedeutung bei.

Die intestinale Autointoxikation ist nach Auffassung von B e c h e r (14 zwar nicht ausschließlich, aber doch in erster Linie für die Urämie ausschlaggebend. Es gelang ihm, zu zeigen, daß die Symptome der echten Urämie speziell ihres Endstadiums = Coma uraemicum, mehr mit der Höhe der Darmfäulnisprodukte im Blute als der des Rest-N und seiner Komponenten einhergehen. Künstliche Steigerung der Darmfäulnis führt nämlich zu einer Zunahme echter urämischer Symptome, was jedoch durch eine noch so große Harnstoffgabe nicht zu erreichen ist. Aus den Versuchen B e c h e r s (14) u.a. geht weiter hervor, daß der intermediäre Eiweißstoffwechsel bei weitem nicht die Rolle spielen kann, die ihm von verschiedenen Forschern zugedacht worden ist. B i l l i (29) konnte nämlich bei entdarmten Kaninchen einen wasserklaren Harn ohne Phenol erhalten. Besonders wichtig für die Frage der pathologischen Bedeutung der Darmfäulnisprodukte ist die Tatsache, daß B e c h e r bei schwerer Niereninsuffizienz mit Sicherheit freie Phenole im Blut nachwies. Dieses freie, nichtentgiftete Phenol ist wesentlich giftiger als seine gebundenen Komponenten. Es hat sich gezeigt, daß bei besserungsfähigen Urämien stets der Phenolgehalt sinkt und bei Verschlechterungen wieder ansteigt. Je ausgesprochener die klinische Besserung ist, umso mehr vermindern sich die freien Phenole. (B e c h e r und K o c h (23)). Außerdem gelingt es, bei Elimination der freien Phe-

nole durch diätetische Kohlebehandlung eine gleichzeitige Besserung bzw. ein vollständiges Verschwinden der urämischen Symptome zu erreichen. B e c h e r weist dabei darauf hin, daß die Symptome der echten Urämie insbesondere im Coma uraemicum sehr stark an das Bild einer chronischen Phenolvergiftung erinnern (B e c h e r (14)).

Tatsächlich schädigt Phenol die Blutbildungsstätten (B e c h e r (16)) und zeichnet zusammen mit der Harnstoffwirkung für den beobachteten Temperaturabfall bei Urämie verantwortlich. B e c h e r (14) betont aber ausdrücklich, daß die Urämie keineswegs einfach als chronische Phenolvergiftung zu betrachten ist und daß sie auch nicht als eine ausschließliche Autointoxikation aufgefaßt werden kann.

Den Phenolen kommt auch noch in anderer Hinsicht Bedeutung zu, wirken sie doch schon in schwacher Konzentraion oxydationshemmend (B e c h e r (17)). Die Hemmung der Oxydation führt dann zum Auftreten saurer Stoffwechselprodukte. So können die Phenole mit beitragen zur Entstehung einer urämischen Azidose. Weiter darf angenommen werden, daß die retinierten Phenole die Niere selbst schädigen, so daß die Niereninsuffizienz noch eine weitere Verstärkung erfährt (B e c h e r (15)).

Versuche von B a b k i n und W o i n a r (4) an Hunden ergaben, daß bei intravenöser Einführung von freien Phenolen in Mengen von 20 mg pro kg Körpergewicht typische Erscheinungen einer Phenolvergiftung auftreten, wobei die Menge der freien Phenole 1,967 mg% im Blut betrug. B e c h e r (24) hatte bei einem Menschen im Falle einer schweren Phenolvergiftung 1,4 mg% freies, 3,1 mg% gebundenes und 4,5 mg% Gesamtphenol gefunden. Jedoch schwanken die Angaben über die toxischen und tödlichen Phenoldosen. H u s e m a n n (73) gibt als tödliche Dosis bei Verabreichung per os 0,5 g pro kg Körpergewicht an. Mit der Schlundsonde gegeben bewirkten sie in wenigen Minuten Krämpfe und spätestens innerhalb einiger Stunden den Tod.

Mit B e c h e r und V o l h a r d ist man heute allgemein der Meinung, daß die Darmfäulnisprodukte die wesentlichste Ursache der Urämie darstellen. B l u m e n t h a l (30) und L i c h t w i t z (79) messen dagegen den toxischen Aminosäuren und Polypeptiden, wie sie bei gestörtem Stoffwechsel entstehen, mehr Bedeutung bei für die Ätiologie und Entwicklung der Urämie. Es sind jedoch immer wieder Stimmen laut geworden, welche Bedenken gegen die von B e c h e r und anderen vertretene Ansicht geltend

machen, daß die toxischen Urämiesymptome nur durch die Retention der Darmfäulnisprodukte im Blute verursacht werden (S c h m i d t u.a. (110)).

Außer den Phenolen kommen wahrscheinlich für die Pathogenese der Urämie noch andere Darmfäulnisprodukte, insbesondere Amine (B e c h e r (15/14)) und Darmgase in Frage. Erstere steigern die Eiweißabbauvorgänge und sollen die Phenolkoppelung beeinflussen können. Aller Wahrscheinlichkeit nach beruht der urinöse Geruch in der Ausatmungsluft auf diesen flüchtigen Fäulnisprodukten.

Während bei Niereninsuffizienz der retinierte Harnstoff in relativ großer Harnsäure und Kreatinin in etwas geringerer Menge in den Liquor cerebrospinalis übertreten, findet man die Darmfäulnisprodukte selbst bei starker Retention im Blut, solange echt urämische Symptome noch nicht manifest geworden sind, kaum jedoch im Liquor. Erst bei Durchbruch der Blut-Liquorschranke soll es (W a l t e r u.a. (130)) zum Bild der typischen Urämie kommen. Wie M a r c o l o n g o (82) nachwies, steigen bei fortschreitender Urämie zuerst die gebundenen Phenole an, die freien dagegen folgen erst etwas später, sie überschreiten dann aber deutlich die Norm, sobald die toxischen Symptome ausgesprochen stark in Erscheinung treten.

Sicher kommt dem Harnstoff bei der Pathogenese der echten Urämie auch eine wichtige Bedeutung zu. Seine Wirkungen sind mannigfacher Art. Er wirkt eiweißzerfallsteigernd und fördert die Durchlässigkeit der Gewebe und der Blut-Liquorschranke für andere toxische Substanzen. B e c h e r (20) hat diese Wirkung auf Grund der Versuche von B e c h o l d und Z i e g l e r (26) vermutet, welche zeigen konnten, daß der Harnstoff die Durchlässigkeit von Gallerte für Elektrolyte und Nichtelektrolyte steigert. B a u r (11) bestätigte durch seine Experimente die Richtigkeit dieser Annahme. Der Harnstoff kann demnach nicht nur den Übertritt von Giften in den Liquor und das Zentralnervensystem bewirken, sondern er kann ganz allgemein den Eintritt von Stoffen in die Zelle begünstigen, wodurch er die Giftwirkung anderer Stoffe zu verstärken vermag. So glaubt G r e m e l s annehmen zu dürfen, daß bei stärkerem Harnstoffanstieg im Blut die Retention der Phenolkörper im Organismus beschleunigt wird.

Der Harnstoff spielt aber in anderer Hinsicht für die Pathogenese der echten Urämie eine wichtige Rolle. Mit der Retention des Harnstoffes im

Organismus ist nämlich auch ein vermehrter Übertritt desselben in andere Exkrete verbunden, besonders im Magen-Darmkanal. Dort kommt es dann zur ammoniakalischen Zersetzung des Harnstoffes und zu Reizwirkungen des daraus entstehenden karbamin- und kohlensauren Ammoniums (B e c h e r (38)) auf die Schleimhaut, die eine schwere Gastroenterocolitis hervorrufen (S t r e i c h e r (119)). Auf diese toxischen Stoffe führt B e c h e r die Entstehung der urämischen Enteritis zurück (M a r e n z i (85)).

Die Phenole und Phenolderivate können sich bei der Urämie in sehr großen Mengen im Blut und Geweben ansammeln (F u y i w a r a und K a t o k a (42)). Das Auftreten von freien Phenolen deutet dabei auf eine Störung der entgiftenden Funktion der Leber bei gleichzeitig vorhandener Niereninsuffizienz hin (B e c h e r (19)).

Der Einwand, daß Gifte schon in den Geweben retiniert werden können, solange das Blut noch frei davon ist, wurde durch sorgfältige Gewebsuntersuchungen B e c h e r s entkräftet. Es hat sich immer wieder herausgestellt, daß eine isolierte Ansammlung von Giften in irgendwelchen Geweben nicht vorkommt. Dies gilt sowohl für die Produkte des intermediären Eiweißstoffwechsels als auch für die Darmfäulnisprodukte. Es gibt also offenbar keine Retention von Schlacken im Gewebe ohne Retention im Blut (B e c h e r (15)).

Bei unseren Haustieren kennt man praktisch nur die echte azotämische Form der Urämie, während die falsche noch nicht festgestellt werden konnte (G r a t z l (59)). Zu wenig Aufmerksamkeit scheint von tierärztlicher Seite auch der extrarenalen Urämie bisher entgegengebracht worden zu sein (F o o y (52)).

Während beim Menschen die diffuse Glomerulonephritis den häufigsten Faktor für die Entstehung der Urämie darstellt, nimmt unter den Nephropathien des Hundes die Schrumpfniere nach interstitieller Nephritis infolge ihres häufigen Auftretens als ursächliches Moment eine besondere Stellung ein. Ätiologisch werden für ihr Zustandekommen in erster Linie verschiedene Infektionskrankheiten beschuldigt, wobei die Leptospirose mit Abstand an der Spitze steht. Verschiedene Autoren gehen sogar so weit, die Leptospirose fast als alleinige Ursache für das Auftreten der Urämie verantwortlich zu machen. (M a c I n t y r e und S t u a r t (75)). Ähnlich wie beim Menschen können auch beim Hund letzten Endes alle Nephropathien eine Urämie bewirken (J a c o b (74)), wenn es dabei in-

folge einer allzu sehr verminderten Exkretion der Harnfixa zusammen mit dem Versagen der kompensatorischen Harnmengenzunahme zur Entstehung einer Niereninsuffizienz gekommen ist.

So werden auch die beschriebenen tödlich verlaufenden Fälle von Urämie bei Nephrose (Amyloidniere), Nephrosklerose, Nephrititen und angeborener doppelseitiger Cystenniere verständlich.

Eigenartig ist, daß in den Tropen Urämie infolge primärer Schrumpfniere schon bei jungen Hunden sehr häufig angetroffen wird. Manches spricht dafür, daß hier Parasiten (Ancylostomen) für die Pathogenese in Betracht gezogen werden müssen (F o o y (52)).

c) Blutveränderungen bei Urämie

Bei Vorliegen einer Urämie ist die Blutzusammensetzung in hohem Maße, sowohl hinsichtlich der organischen als auch in Bezug auf die anorganischen Bestandteile verändert. Daß es in ihrem Verlaufe unter anderem zu einer beträchtlichen Anhäufung kristalloider Substanzen im Blut kommt, beweisen die Abnahme der Oberflächenspannung und die Zunahme von Leitfähigkeit und Gefrierpunktserniedrigung im Blutserum. Auffällig ist ferner eine nicht unbeträchtliche Veränderung und Verschiebung der Bluteiweißbestandteile, was sich in einer Erniedrigung der Trockensubstanz bei prozentualer Verminderung des Serumeiweißes und einer Herabsetzung der Albumine bei gleichzeitig erhöhtem Globulinspiegel kundtut.

Zu den bekanntesten Blutveränderungen zählt die Zunahme des Rest-N. Am höchsten unter seinen Fraktionen steigt der Harnstoff, der normalerweise schon mehr als die Hälfte des Rest-N ausmacht. Er kann dabei Werte bis zu 1000 mg und mehr erreichen. Weniger in Erscheinung tritt dagegen das Anwachsen von Kreatin und Kreatinin, Harnsäure, Aminosäuren, Indikan, Oxysäuren und freiem Ammoniak. Unter ihnen liefert der konstante Anstieg der Blutharnsäure eine der feinsten Kriterien für die sinkende Nierenleistung.

N o n n e n b r u c h (93) unterscheidet je nach der stickstofftragenden Substanz, die im Blute angereichert ist, drei Formen von Rest-N-Erhöhung (Azotämie):

Azotämie	Harnstoff-N	Residual-N
I	erhöht	normal
II	normal oder vermindert	erhöht
III	erhöht	erhöht

Nach den Angaben im Schrifttum schwankt der Normalgehalt des Blutes an Gesamt-Rest-N unter physiologischen Verhältnissen bei Mensch und Tier in engen Grenzen und zwar zwischen 20 und 40 mg%. Nur H o h l w e g (68) spricht von einem Normalhöchstwert von 60 mg%. F i s c h e r (51) fand bei gesunden Menschen sogar 120 mg%. Er lehnt im Gegensatz zu den anderen Autoren den diagnostischen und prognostischen Wert der Rest-N-Bestimmung gänzlich ab.

Bei Unvermögen der Niere oder der harnableitenden Organe, harnpflichtige Rest-N-Stoffe auszuscheiden, muß es zu einer Erhöhung dieser Substanzen kommen, die umso größer sein wird, je umfangreicher die Veränderungen an der Niere sind. Zwangsläufigerweise wird dann der Rest-N seine höchsten Werte im Verlaufe einer echten Urämie erhalten. Werte von mehr als 75 mg% müssen klinisch als prognostisch ungünstig (G r u n i c k e (60)), solche über 150 mg% als sehr bedenklich und eine Zunahme von mehr als 300 mg% als aussichtslos beurteilt werden. Die Schwere der klinischen Erscheinungen geht aber nicht der Höhe der Rest-N-Zunahme parallel. Das trifft mehr für die Darmfäulnisprodukte zu. Sie steigen im Blut nur bei einer echten Niereninsuffizienz beträchtlich an, bei der die Kanälchenfunktion gelitten hat. Bei akuter Nephritis findet man dagegen neben einem merklichen Harnstoff- und Harnsäureanstieg nur eine relativ geringe Zunahme der aromatischen Darmfäulnisprodukte, solange es nicht zu völliger Anurie oder zu stärkerer Oligurie kommt. In leichteren Fällen einer akuten Nephritis kann die Zunahme dieser Stoffe überhaupt fehlen.

Ähnlich verhält es sich bei Nephrosen, Herdnephrititen und benigner Nephrosklerose.

Bei echter Urämie sind ferner, wie B e c h e r und H e r r m a n n (22) zeigen konnten, die freien und gebundenen Aminosäuren im Blut nicht unbeträchtlich vermehrt.

Neben diesen Veränderungen sind bei Vorhandensein einer Niereninsuffizienz

fast stets übernormale, in manchen Fällen 200 mg% überschreitende Mengen an Blutzucker gefunden worden. Es gibt jedoch auch Fälle von ausgesprochener Hypoglykämie. Man versuchte die beobachtete Hyperglykämie als eine zentrale Reizung, ausgelöst durch im Blut kreisende giftige Stoffe (Darmfäulnisprodukte), zu deuten (G r z y c k i (61)).

Der Zustand der Urämie kann in den meisten Fällen noch durch eine Azidose kompliziert werden. Sie wird in der Hauptsache hervorgerufen durch den Ausfall der physiologischen Ammoniakbildung in der insuffizienten Niere. Diese vermag nicht mehr mit Ammoniak zu neutralisieren. Es kommt im Blut bei der urämischen Azidose zu einer Anhäufung großer Mengen von flüchtigen und nichtflüchtigen aromatischen und aliphatischen Säuren. Zwar steigt bei der Urämie auch die Phosphor- und Schwefelsäure etwas an, jedoch ist ihre Zunahme nach B e c h e r und V o l h a r d (25) zu gering, als daß sie für die Erzeugung der Azidose in Frage käme. Man mißt dem Anstieg der Phosphorsäure - er soll der Erhöhung des Rest-N parallel gehen - diagnostische Bedeutung zu. Ein rascher Phosphoranstieg soll immer eine schlechte Prognose bedeuten (F a z e k a s (47)/ G r z y c k i (61)).

Nicht beistimmen zu können glaubt L i c h t w i t z (79) der Auffassung von B e c h e r und V o l h a r d, daß die aromatischen Oxysäuren in ihrer Eigenschaft als Säure von Bedeutung für die Pathogenese der Urämie sind. Dazu sei ihre Stärke zu klein und ihre Menge zu gering. B e c h e r (25) und seine Mitarbeiter konnten jedoch beweisen, daß die direkt isolierten und quantitativ bestimmten ätherlöslichen Säuren völlig ausreichen, um das indirekt berechnete Anionendefizit zu erklären. Die urämische Azidose entsteht aber nicht nur durch die Retention von Säuren, sondern auch durch vermehrte Säurebildung überhaupt während des Leidens. Säuren können sich schon frühzeitig im Blut anhäufen, z.T. schon zu einer Zeit, in der die Nierenfunktion noch wenig gestört ist.

Im Gefolge der Azidose kommt es auch zu Mineralverschiebungen. Diese Transmineralisation besteht darin, daß Kalium, Magnesium und Phosphor aus dem intrazellulären Raum auswandern, Natrium, Chlor und Calzium aus dem extrazellulären Raum dafür an ihrer Statt eindiffundieren (H u r k a (71)), was gleichbedeutend mit einer Zunahme von K, Mg und P im Blut auf der einen Seite und einer Abnahme von Na, Cl (Hypochlorämie) und Ca (Hypocalzämie) auf der anderen ist.

Die Na-Cl Verluste wiederum lassen das Bikarbonat zunehmen, wozu auch noch

dessen gestörte Ausscheidung unterstützend beiträgt (L i c h t w i t z (79)).

Die Erhöhung des Schwefels im Urämikerblut wird mit dem vermehrten Eiweißzerfall während des urämischen Geschehens in Zusammenhang gebracht (D e n i s und H o b s o n (40)), für den der vermehrte Harnstoff und Amine verantwortlich sein sollen.

Die wichtigsten blutchemischen Befunde bei Nierenkrankheiten sind in nachstehender Tabelle für den Menschen zusammengestellt (H a l l m a n n (63)):

Blutchemische Befunde bei den Nierenkrankheiten des Menschen

Krankheit	Harnstoff mg/%	Harnsäure mg/%	Indikan mg/%	Aromat.Subst. mg/%	X - Protein Einheiten	Sonst. chem. Befunde
NORMAL	20 - 45	2 - 5	0,02 - 0,08	5 - 8	15 - 25	
Nephrose	Omitun.-	0	0	0	0	sehr hohe Cholesterinwerte, Hydrämie, Hyperchlorämie, Hypalbuminose. Bei nekrot.Nephrosen bestehen Nierenfunktionsstörungen und niedrige relat. und absol. Chlorwerte
Amyloidniere	+	+	+	+	+	pos. Kongorotreaktion
Herdnephritis	0	0	0	0	0	keine Hydrämie, bei stärk. embol.Prozessen auch vermehrter X-Prot.-Gehalt
Akut.diff. Glomerulonephritis	+	+	0	0	0	bei Schwangerschaftsnephritis hoher Indikanspiegel
Niereninsuffizienz						
a) b.akut.Nephritis	++	++ bis stark vermehrt	0 bis +	0 bis +	0 bis +	Cholesterinerhöhung bei nephrot. Einschlag
b) Schrumpfniere	+ bis ++	+ bis ++	+ bis ++ frühzeitig	+ bis ++ frühzeitig	+ bis ++ frühzeitig	bei essent. Hypertonie keine Nierenfunktionsstörungen, aber Harnsäure im Blut öfter vermehrt
Anurie oder hochgr. Oligurie	++	++	++	++	++	NaCl - u. Ca-Gehalt im Blut normal
Herzinsuff. und Stauungsniere	+	+	0	0 bis +	0	
Schwere Leberinsuffizienz						
a) akut.Insuff.	-	0	0	+	+ bis ++	
b) chron.Insuff.	- bis leicht +	+		selten +		
Leber- und Niereninsuff. (Weil'sche Krankheit)	+	+	+	+	+	Ausserdem abnehmende Harnmenge, spez. Gewicht um 1010, Eiweiß +, Sediment spärlich

Zeichenerklärung: 0 bedeutet normal, + bedeutet vermehrt, ++ bedeutet stark vermehrt, - bedeutet vermindert

Phenolgehalt des Blutes bei Urämie

Über die Größenordnung der Phenolwerte werden in der Literatur folgende Angaben gemacht:

B e c h e r, L i t z n e r und T ä g l i c h (24) ermittelten bei Niereninsuffizienz im praeurämischen und urämischen Stadium des Menschen an Gesamtphenolen 1,18 mg%. Die Höhe des freien Phenols belief sich auf 0,14 mg%. Auch M a r c o l o n g o (82) beobachtete eine deutliche Steigerung der freien Phenole im Blut, z.T. schon zu einer Zeit, in der noch keine typischen klinischen Anzeichen für eine Urämie feststanden. Immerhin betrugen in solchen Fällen die Maximalwerte an Gesamtphenol selten mehr als 0,6 - 0,7 mg%. Dagegen gelangten bei einem Gehalt von 0,9 mg% und darüber fast immer urämische Intoxikationserscheinungen zur Beobachtung; mehr als 1,0 mg% konnte fast nur bei ausgesprochener Urämie gefunden werden. In diesem Falle war die Erhöhung der flüchtigen Phenole im Mittel mit 0,17 mg% besonders auffallend. Auch die Oxysäuren und Diphenole zeigten fast durchschnittlich ein Anwachsen um das 2-3fache ihrer Norm.

G a b e r m a n n (56) stellte bei allen Patienten mit urämischen Symptomen einen Phenolwert von über 2 mg% fest, ohne Rücksicht auf die Genese der Urämie und ohne Paralellität zur Schwere der Symptome. Allerdings bedingen hohe Phenolwerte auch nach Meinung G a b e r m a n n s eine ungünstige Prognose, insbesondere bei Patienten mit primär renaler Urämie. Zu einer Steigerung der Blutphenolwerte können nach D ü r r (43) u.a. die bei der Urämie nicht selten beobachteten Steigerungen des Stoffumsatzes beitragen.

Das Vorkommen von freiem Phenol im Blut ist aber nicht ausschließlich für die Urämie charakteristisch. So beobachtete B e c h e r (24) im Blut freies Phenol in Beträgen bis zu 0,07 mg% bei perniciöser Anämie, Lungengangrän, Leberzirrhose und Magenkarzinom. Bei der Leberzirrhose dürfte es sich um Störungen in der Entgiftung der Phenole handeln. Aber auch bei schwerem Diabetes kam es wohl infolge der Niereninsuffizienz zur Zunahme von Phenolen und Phenolderivaten im Blut.

C. Methodik

Freie Phenole sind im Blut überhaupt nicht oder nur in verschwindend geringer Konzentration vorhanden. Dieser Umstand zwingt, wenn Phenole mit einiger Sicherheit nachgewiesen werden sollen, zur Verarbeitung von relativ großen Blutmengen. Als ausreichend erachtet wurden unter Berücksichtigung der Gesamtblutmenge des Tierkörpers 50 ccm.

a) Blutentnahme für die Phenolbestimmung

aa) Blutentnahme am lebenden Tier:

Die Blutentnahme solch großer Mengen bereitet am lebenden Tier besondere Schwierigkeiten. Als die geeignetste Methode erwies sich die Blutabnahme aus der Vena jugularis unter Verwendung einer paraffinierten bzw. silikonisierten Flügelkanüle. Vorteilhafterweise zieht man das Blut in einer graduierten Rekordspritze von 10 bzw. 20 ccm Rauminhalt auf und gibt es dann in einen 250 ccm Zweihalsdestillierkolben, einen Bestandteil des Destillationsapparates.

bb) Blutentnehme am toten Tier:

Die außerordentlich kurze Gerinnungszeit machte die Blutentnahme spätestens 5 bis 10 Minuten nach dem Exitus, noch vor Durchführung einer eingehenden Obduktion und Erhebung des pathologisch-anatomischen Befundes erforderlich. Die Tiere wurden durch Herzstich entblutet, etwa 70 ccm Blut in einem 100 ccm Meßkolben aufgefangen, genau 50 ccm davon durch Pipettieren in den Zweihalskolben überführt und der Rest des Blutes für die Harnstoff- und Gesamtphenolbestimmung abgezweigt.

b) Behandlung des Blutes:

Von einer Enteiweißung des Blutes wurde aus verschiedenen Gründen Abstand genommen. Die verschiedenen Eiweißfällungsmittel bedingen nämlich nicht nur eine zum Teil recht unterschiedliche Fällung der eigentlichen Eiweißkörper, sondern reißen bei der Koagulation außerdem noch andere Substan-

zen in einem für die einzelnen Fällungsmittel erheblich variierendem Ausmaß mit. So bleibt nach Untersuchungen von B e c h e r, L i t z n e r und T ä g l i c h (24) bei Enteiweißung des Blutes nach Folin-Wu das Blutphenol teilweise am Niederschlag haften. E. G. S c h m i d t (107/108) erachtet deshalb die Anbringung eines Korrekturfaktors in Höhe von 25 % für die Phenolkörper als erforderlich (B ö h m und G r ü n e r (31)). Andere versuchen diesem Nachteil durch Verwendung von 1/12 n-Schwefelsäure an Stelle der 2/3 n-Schwefelsäure zu begegnen. Außerdem ist mit der Enteiweißung stets eine Volumenvermehrung verbunden, welche die Verarbeitung von solch relativ großen Blutmengen bei dem zur Verfügung stehenden Apparat-Material zwangsläufig illusorisch macht. Auch gibt die Bestimmung der freien Phenole im Gesamtblut die relativ sicherste Gewähr zur Vermeidung der Fehler, wie sie durch Veränderungen nach der Entnahme bzw. bei der Behandlung des Blutes auftreten können.

Angewandtes chemisches Bestimmungsverfahren.

Wie in der Literatur schon wiederholt angedeutet, sind die zur Phenol-Kresolbestimmung im Blut benutzten Methoden größtenteils zu wenig spezifisch. Sie stellen im Prinzip mehr einen Nachweis für Phenolabkömmlinge in toto dar (G l i c k (57)); auch gestatten verschiedene Reagenzien nicht eine gleichzeitige Vornahme der Bestimmung von Phenol und p-Kresol, z.B. beim Verfahren nach H o u g h und P e l l y (70).

Sehr große Bedenken müssen besonders dann geltend gemacht werden, wenn diese Methoden zur Bestimmung der Darmfäulnisprodukte im Blut angewendet werden. Man nimmt nämlich an, daß für die Phenolreaktion in erster Linie aromatische Aminosäuren, Amine und Oxysäuren verantwortlich sind. Außerdem wird die Phenolbestimmung noch durch das Vorhandensein einer ganzen Reihe oxydierender und reduzierender Substanzen beeinflußt.

Man versuchte daher schon frühzeitig eine Abtrennung der Phenol- und Kresolsubstanzen aus dem Blute zu erreichen. Als die gebräuchlichsten Methoden bieten sich die Ätherextraktion und Wasserdampfdestillation an.

In Äther lösen sich die vom Tyrosin und Tryptophan sich ableitenden Fäulnisabbauprodukte, Phenol, Kresol, Dioxybenzole, aromatische Oxysäuren, Indol und Indol-Essigsäure, dagegen verbleiben die aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin als nicht ätherlöslich in der wässri-

gen Phase.

Unter den ätherlöslichen Darmfäulnisprodukten ist eine Gruppe von Substanzen mit Wasserdampf flüchtig, eine andere nicht. Zur ersteren zählen Phenol, p-Kresol und Indol (B e c h e r (23)).

Von dieser Tatsache macht man bei der Wasserdampfdestillation Gebrauch. Sie muß überhaupt als das Mittel der Wahl für die Abtrennung von Phenol, p-Kresol und Indol aus biologischen Substanzen betrachtet werden (G l i c k (57)).

Indol wird bei den gebräuchlichsten quantitativen Phenolbestimmungsmethoden mit erfaßt und täuscht bei der Farbreaktion die Anwesenheit von Phenol und p-Kresol vor. Dies gilt sowohl bei Verwendung von Phosphorwolfram-Phosphormolybdän-Säure (S c h r e i n e r (111) und F u y i w a r a und K a t a o k a (42)) als Phenolreagens, wie auch bei den auf der Diazo-Reaktion beruhenden Methoden (p-Nitroanilin, p-Nitroanilin-Hydrochlorid und Sulfanilsäure (H a u k e und K o e s s l e r (65), L a m b r e c h t s und B a r a c (77) und E. G. S c h m i d t (111)). Ferner ist dies der Fall beim Arbeiten mit 2-6-Dibromochinonchloroimid (S n e l l, F. D. und S n e l l, C. T. (114)) oder dem Millonschen Reagens und bei der Bromierung nach Koppenschaar. Nicht mitbestimmt wird jedoch Indol bei der Nitrierung von Phenolen in eisessigsaurer Lösung, weil Indol dabei keine Farbreaktion gibt.

Wie eingehende diesbezügliche Vorversuche auf Prüfung der Brauchbarkeit letzterer Methode für meine Untersuchungen zeigten, dürfte sie von allen die weitaus spezifischste sein.

Eine auf diesem Prinzip basierende Methode wurde in der Literatur von S t o u g h t o n (117) beschrieben. Sie beruht auf der Nitrierung phenolischer Substanzen mit konzentrierter Salpetersäure in eisessigsaurer Lösung. Mit ihrer Hilfe lassen sich nur die mit Wasserdampf flüchtigen in Parastellung substituierten Alkylphenole bestimmen.

D. Eigene Untersuchungen

a) Material

Das Untersuchungsmaterial umfaßt 47 Hunde, die im ersten Quartal 1957 an der Medizinischen Tierklinik der Universität München entweder stationär behandelt wurden oder dort an der Poliklinik zur Vorstellung gelangten, und 4 Hunde, welche an dieser Klinik als Blutspender gehalten werden. Unter den 51 Hunden befanden sich 11 Urämiker, 3 davon starben im Verlaufe des Klinikaufenthaltes, bei den übrigen ließ die Schwere der Symptome ihre Tötung angezeigt erscheinen. Der Rest setzt sich aus 13 klinisch gesunden und 27 erkrankten Hunden zusammen, die entweder auf Wunsch ihres Besitzers eingeschläfert oder auf tierärztliches Anraten hin im Einvernehmen mit dem Eigentümer getötet werden mußten. Das Einschläfern geschah in 31 der Fälle elektrisch, sonst aber durch intravenöse Injektion von Eunarkon und konzentriertem Magnesiumsulfat. Hinsichtlich des Untersuchungsmaterials wurde eine besondere Auswahl in Bezug auf Rasse und Geschlecht nicht getroffen, jedoch danach getrachtet, Hunde aller Altersklassen mit den verschiedensten Erkrankungen zu erhalten. Insbesondere interessierten solche Leiden, bei denen im Schrifttum über eine Erhöhung der freien Phenole berichtet wird.

Unmittelbar vor der Tötung wurden die Hunde klinisch untersucht und bei Verdacht auf Nephropathien Blut zum Zwecke der Blut-Harnstoffbestimmung aus der Vena cephalica oder der Vena saphena entnommen.

b) Arbeitsgang:

1. Ursprünglicher (nach Stoughton)

Reagenzien:
1.) Äther
2.) Eisessig
3.) Schwefelsäure konz.
4.) Salpetersäure konz.
5.) Ammoniak konz.

Die Substrate werden zur Abtrennung der Phenole einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wird dann drei- bis viermal mit Äther ausgeschüttelt, der Äther verdampft und der Rückstand in einer bestimmten Menge Eisessig gelöst. Hiervon überführt man einen aliquoten Teil in einen 50 ccm-Meßkolben und verdünnt mit 5 ccm Eisessig. Nach Zugabe von 6 Tropfen konz. Schwefelsäure und 2 Tropfen konz. Salpetersäure wird sorg-

fältig umgeschüttelt und auf dem Wasserbade so lange erhitzt, bis die entstehende blaßgelbe Färbung ihr Maximum erreicht hat. Dies ist nach etwa 2 Minuten der Fall. Die Lösung wird dann mit 5 ccm Wasser verdünnt, abgekühlt und mit 15 ccm konz. Ammoniak neutralisiert, wobei sich die Farbe zu Reingelb bei Phenol und Viktoriaorange bei p-Kresol vertieft. Dann wird mit Wasser bis zur Marke aufgefüllt und im Kolorimeter mit einer ebenso hergestellten Blindlösung verglichen.

Die Reaktion, so glaubt S t o u g h t o n, fundiert auf der Bildung eines p-Nitrosophenols bzw. p-Nitrosokresols, deren Alkalisalze sich dann zu anders gefärbten Verbindungen umlagern.

Für die Nitrierung wäre auf Grund des Studiums der Literatur (B e i l s t e i n (27)) und eigener Beobachtungen auch folgender Nitrierungsmodus denkbar: Zunächst entsteht beim Nitrieren mit Salpetersäure bei Zimmertemperatur eine Mischung von gleichen Teilen p- und o-Nitrophenol. Bei steigender Temperatur verschiebt sich dieses Verhältnis zu ungunsten von o- nach p-Nitrophenol. Diese Mononitrierung verläuft in organischen Lösungsmitteln besser als in Wasser, die größte Ausbeute wird mit Eisessig erzielt. Verstärkt wird die nitrierende Wirkung, wenn man Salpetersäure in Schwefelsäure löst. p-Nitrophenol ist im Gegensatz zu o-Nitrophenol mit Wasserdampf nicht flüchtig. Durch gelindes Erwärmen bildet sich o- und p-Nitrophenol bei Gegenwart von einem Teil Salpetersäure 2-,4-Dinitrophenol in größerer und 2-,6-Dinitrophenol in relativ kleiner Menge. Letzteres ist in kaltem Wasser nur wenig, dafür im heißen Wasser aber umso mehr löslich, ersteres hingegen mit Wasserdampf flüchtig. Pikrinsäure dürfte unter den gegebenen Nitrierungsbedingungen jedoch nicht entstehen. Dazu wären siedende Salpetersäure oder zumindest ein Überschuß dieser Säure erforderlich. Beim Behandeln mit konz. Ammoniak entstehen 2-,4- und 2-,6-Dinitrophenol als tiefer gefärbte Umlagerungsprodukte (Kondensation).

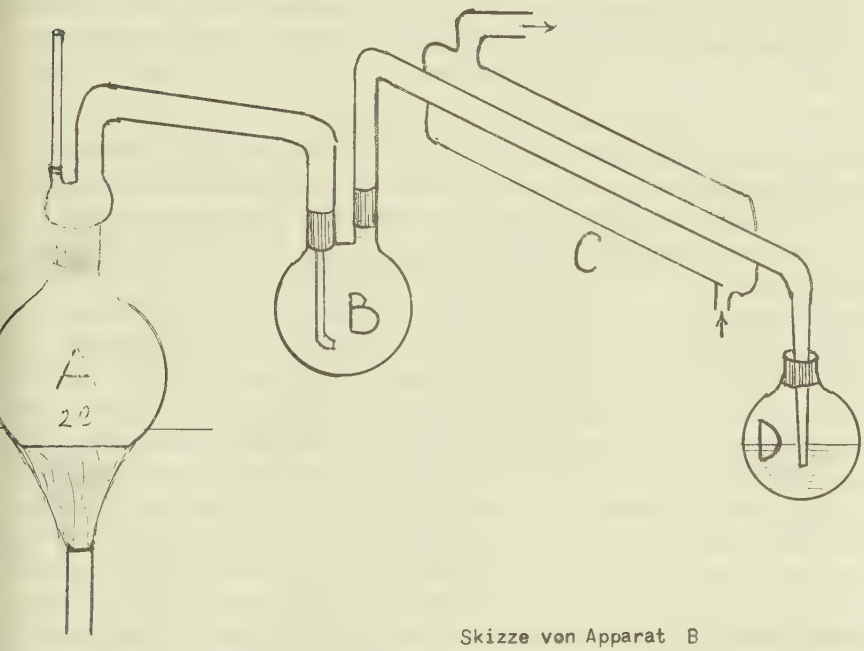
Für p-Kresol könnte folgende Nitrierungsweise angenommen werden:

Beim Nitrieren von p-Kresol in Eisessig bildet sich 2-,4-Dinitro-p-Kresol. Es bildet mit konz. Ammoniak gelbrot gefärbte Verbindungen.

Um die Größenordnung der bei der Wasserdampfdestillation eventuell auftretenden Phenol- und p-Kresol-Verluste zu ermitteln, wurden zunächst Destillationen mit bekannten Phenol- und Kresolmengen im wässrigen Milieu durchgeführt. Die dem Wasser zugesetzten Mengen waren so gewählt, daß sie den unte

normalen Bedingungen im Blut zu erwartenden Mengen an Phenol und Kresol entsprachen. Sie lagen demnach zwischen Werten von 0,01 bis 1 mg%.

Für die Wasserdampfdestillation fanden a) eine Mikro-Kjeldahl-Apparatur nach Parnaß-Wagner und b) eine, aus Zweiliterkochflasche (A), 250 ccm Zweihalskolben (B) und Liebigkühler (C) bestehenden Destillationsvorrichtung Verwendung. Gummiverbindungsstücke wurden vermieden, da der Kautschuk Phenol binden kann und demnach die Werte zu niedrig ausfallen würden. Die Schlauchstücke wurden durch Schliff-Verbindungen ersetzt.



Skizze von Apparat B

Beim Arbeiten mit Nativblut wurde wegen der leichter durchzuführenden Reinigung zumeist dem Apparat B der Vorzug gegeben. Das im Destillationsgut enthaltene Phenol bzw. Kresol wird durch Einleiten von Wasserdampf solange in einen Meßzylinder überdestilliert bis das Destillat 300 ccm erreicht hat. Dieses wurde dann nach den Richtlinien von Stoughton behandelt und kolorimetriert. Zur Kontrolle fand noch zusätzlich jeweils die Untersu-

chung des Destillationsrückstandes im Zweihalskolben bzw. Kjeldahlkolben statt. Der durchschnittlich im Destillat erlittene Verlust an Phenol bzw. Kresol betrug 7 bis 10 % der einpipettierten Menge. Der Fehlbetrag dürfte einerseits auf die Flüchtigkeit der Phenole, andererseits auf das Ausäthern - ein Teil der Ätherfraktion verbleibt im Wasser - zurückzuführen sein. Dieser Fehler ließ sich durch folgende Manipulationen korrigieren:

2. Modifizierter Arbeitsgang

Bekanntlich lösen sich die Phenole in wässrigen Alkalien unter Bildung ihrer im Wasser leicht löslichen Alkaliphenolate. Diese sind gegen Wasser ziemlich beständig und werden nur wenig hydrolytisch gespalten. Durch einen Basenüberschuß kann jedoch auch diese weitgehendst unterdrückt werden. Aus den entstandenen Phenolaten lassen sich die Phenole schon durch Essigsäure wieder in Freiheit setzen.

Unter Berücksichtigung dieser Dinge wurde dann folgendermaßen verfahren: Der Standzylinder wird gegen einen geeichten 250 ccm Kochkolben ausgewechselt. Für die ersten 200 ccm Destillat beschickt man diesen Kolben pro 100 ccm aufzufangenden Destillats mit je 5 ccm und für alle nun folgenden Destillatmengen mit 2,5 ccm n/10 NaOH pro 100 ccm und engt das so behandelte Gesamtdestillat vorsichtig über dem Babo-Trichter bis auf wenige ccm ein. Im Eindampfungsrückstand wird dann das Phenol bzw. Kresol, wie beschrieben, mit dem Phenolreagens umgesetzt und nach Zugabe des NH_3 nach kräftigem Schütteln aus dem Kochkolben in einen 50 ccm Meßkolben gegeben, mit Wasser bis zur Marke aufgefüllt und kolorimetriert. Wurde auf diese Weise vorgegangen, so ließen sich die dem Wasser zugesetzten Substanzmengen aus dem Destillat fast 100%ig wieder isolieren. Durch das Einleiten in NaOH werden nämlich die extrahierten Phenole gebunden (Na-phenolat) und können sich nun nicht mehr mit dem Wasserdampf verflüchtigen. Eventuell dabei auftretende farblose Ausflokkungen sind durch Filtrieren zu beseitigen. Gleiche Ergebnisse erbrachten diesbezügliche Vorversuche mit Blut. Allerdings waren hier zur Abtrennung der Phenole nicht 300, sondern 500 ccm Destillat erforderlich. Um auch eventuell an der Kühlerwandung hängengebliebenes Phenol mitzuerfassen, wurden noch zusätzlich weitere 100 ccm überdestilliert. Das lästige Schäumen des Blutes kann durch Zusatz eines Anti-Schaummittels verhindert werden. Die Anti-Schaumemulsion der Firma Wacker hat sich als besonders geeignet herausgestellt; sie ist den Silikon-Ölen jederzeit vorzuziehen.

Für die kolorimetrischen Messungen stand ein Eppendorf-Photometer zur Verfügung. Sie wurden jeweils unmittelbar nach Beendigung der Reaktion durch-

geführt. Man verfährt hierbei nach einem in Zeiss: "Pulfrich-Photometer" aufgeführtem Prinzip, das die Bestimmung der Konzentrationen von zwei gleichzeitig in Lösung befindlichen Stoffen gestattet:

Zunächst stellt man mit sämtlichen Spektralfiltern die Absorptionskurven von zwei Lösungen auf, die nur je eine der beiden Substanzen in bekannter Konzentration erhalten. Es wurde dazu jeweils eine Konzentration von 20 Gamma Phenol bzw. p-Kresol pro ccm gewählt. Anhand dieser Absorptionskurven ermittelt man zwei Filter, bei denen die Absorption der beiden Lösungen möglichst verschieden voneinander ist. Dies trifft für die Filter Hg 405 und Hg 436 zu. Es werden nun die Extinktionskoeffizienten der Lösungen der reinen Substanzen für die beiden ausgewählten Filter (405 und 436) gemessen und die erhaltenen Werte durch die Konzentration der Lösungen dividiert.

Dabei ergeben sich für die Substanz 1 (Phenol) die Werte k'_1 und k''_1, für die Substanz 2 (p-Kresol) die Werke k'_2 und k''_2. Diese Werte sind konstant und brauchen also nur einmal bestimmt zu werden. Für die unbekannte Mischung werden dann die Extinktions-Koeffizienten km'und km'' ermittelt.

Die Konzentration der Lösung 1 läßt sich dann berechnen aus:

$$C_1 = \frac{km'' \cdot k'_2 - km' \cdot k''_2}{k''_1 \cdot k'_2 - k'_1 \cdot k''_2}$$

Durch Einsetzen des Wertes C_1 ergibt sich die Konzentration der Substanz 2 aus:

$$C_2 = \frac{k'm - C_1 \cdot k'_1}{k'_2} \quad \text{oder aus} \quad C_2 = \frac{km'' - C_1 \cdot k''_1}{k''_2}$$

Die Konzentrationen C_1 und C_2 erhält man dabei in derselben Einheit, wie z.B. Mol/L, in der die Konzentrationen der Lösungen der reinen Substanzen 1 und 2 angegeben werden.

Da bei der Auswertung Komplikationen auftreten würden, wenn einer der beiden gebildeten Farbstoffe nicht dem Beer'schen Gesetz gehorcht, wurde für beide Farbstoffe die Aufstellung der Eichkurve vorgenommen. Diese beweisen, daß beide Verbindungen eindeutig dem Beer'schen Gesetz folgen.

Zur Aufstellung der Eichkurven wird jeweils eine einpromillige Lösung von Phenol bzw. p-Kresol in Eisessig hergestellt und hiervon Verdünnungen von 0,05, 0,08, 0,1, 0,15, 0,2, 0,3 0,5 und 1 ccm verwendet. Die Messungen erfolgten bei der Schichtdicke von 1 ccm mit Filter Hg 405 für Phenol und Filter Hg 436 für Kresol.

Anfänglich durchgeführte Versuche zur Trennung und gesonderten Darstellung von Phenol und p-Kresol erübrigten sich damit von selbst.

Ihre quantitative Trennung ist im Prinzip mit Hilfe der Absorptions-Chromatographie bei Verwendung von Aluminiumoxyd als Absorbens in kleinen Destillatmengen faktisch möglich. Größere Destillatmengen erfordern jedoch einen zu großen Zeit- und Materialaufwand.

Von Interesse dürfte noch die folgende, bei diesen Arbeiten entwickelte und dann im Verlauf der eigenen Untersuchungen zu orientierenden Zwecken angewandte Probe sein. Sie beruht auf der Beobachtung, daß bei Chloroformzusatz (DAB 6) nach kräftigem Schütteln die bei der Nitrierung von p-Kresol entstandene orangerote Farbe zum Verschwinden gebracht wird, während die gelbe Farbe nitrierten Phenols bei gleicher Behandlungsweise im wesentlichen erhalten bleibt. Mit ihr lassen sich also aus einem Phenol-p-Kresol-Gemisch Rückschlüsse auf dessen Komponentenverhältnis ziehen. Zu diesem Zweck gibt man 5 ccm des zu untersuchenden Phenol-Kresol-Gemisches in ein Reagenzglas und schüttelt mit der gleichen Menge Chloroform mehrmals kräftig durch. Die Beurteilung nimmt man am besten nach 5 Minuten durch Vergleichen des Farbcharakters der ausgeschüttelten mit einer zweiten, nichtbehandelten Probe vor.

Um einen Maßstab für die Beziehungen zwischen freiem Blut-Phenol und den restlichen, im Blut befindlichen aromatischen Darmfäulnis-Produkten zu erhalten, kam weiterhin noch folgende Untersuchungsmethode zur Anwendung:

Bei der Blutentnahme werden zu ihrer Ausführung 10 ccm Blut abgezweigt und mit 10 % Trichloressigsäure enteiweißt. Dem enteiweißten Filtrat entnimmt man genau 2 ccm (zur Prüfung auf Eiweißfreiheit setzt man dem restlichen Filtrat einige Tropfen 20%iger Sulfosalizylsäure zu), überführt sie in einen 50 ccm Meßkolben, versetzt mit 5 ccm Eisessig, 6 Tropfen konz. Schwefelsäure, 2 Tropfen konz. Salpetersäure, schüttelt kräftig um, erhitzt 2 Minuten lang im Wasserbad, verdünnt daraufhin mit 15 ccm Ammoniak, füllt bis zur Marke mit Aqua dest. auf und kolorimetriert gegen einen auf die gleiche Weise behandelten Blindwert bei einem Filter von Hg 405.

Zur Bestimmung des Blutharnstoffes fand das in der Klinik allgemein gebräuchliche Bromlauge-Verfahren mit dem Urometer nach Kowarski Verwendung.

E. Ergebnisse und Diskussion

Im folgenden Abschnitt werden die Untersuchungsergebnisse in der Reihenfolge:

1.) gesunde,
2.) kranke, nicht mit Nierenkrankheiten behaftete Hunde,
3.) nierenkranke Tiere

zusammengestellt.

Die Untersuchung des Blutes erstreckte sich im Einzelnen auf die Bestimmung:

a) freie Blutphenole (Phenol, p-Kresol),
b) der aromatischen Darmfäulnisprodukte in toto (ohne Indol). Ihnen liegt a) die modifizierte bzw. bei b) die nicht abgeänderte Phenolbestimmungsmethode nach Stoughton zugrunde.
c) die Blutharnstoffbestimmung.
Zu ihrer Durchführung wurde die Bromlaugemethode nach Kowarski verwendet.

1.) Gesunde Hunde

Um die Werte der freien Blutphenole kranker und urämischer Hunde beurteilen zu können war es eine Notwendigkeit, zuerst die Ermittlung von diesbezüglichen Werten bei gesunden Hunden vorzunehmen.

Diese erfolgte an Hand eines Untersuchungsmaterials von 13 Hunden, wovon 10 getötet worden waren. Alle diese Hunde waren sowohl klinisch wie auch pathologisch-anatomisch ohne Befund, und der Blutharnstoffwert lag bei allen noch innerhalb der physiologisch vertretbaren Grenzen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle I zusammengefaßt (siehe Anhang Tabelle I).

Die gefundenen Werte variieren zwischen 21,2 bis 30,0 für freies Phenol und 18,0 bis 30,0 y% für freies p-Kresol und in ihrer Gesamtheit zwischen 43,0 bis 58 y%. Der prozentuale Anteil von Phenol (gemittelt) macht dabei 48,35 % und der von p-Kresol 51,75 % der Gesamtphenole aus.

Die Extinktionen der freien Blutphenole und der aromatischen Darmfäulnis-

produkte im Blut (insgesamt) schwanken bei Filter Hg 405 von 0,0241 bis 0,032 für freies Phenol und 0,023 bis 0,0318 für die aromatischen Darmfäulnisprodukte. Überhaupt lag deren Extinktion durchwegs um Bruchteile von Hundertsteln niedriger als die der freien Phenole. Von ihrer rechnerischen Erfassung mußte wegen der Vielfalt der sie bedingenden Komponenten Abstand genommen werden. Sie hätte im besten Falle nicht mehr als nur ein Zerrbild ergeben.

Ein Einfluß von Rasse, Alter und Geschlecht auf die Werte der freien Phenole war ebensowenig zu erkennen gewesen wie ein solcher der Tötungsart. Darüber hinaus bestanden auch keinerlei sinnfällige Unterschiede in den Werten des von lebenden bzw. getöteten Tieren stammenden Blutes.

In der veterinärmedizinischen Literatur fehlt es an präzisen Größenangaben für Hundenativblut; nur R a k e s t r a w (99) berichtet von 2,5 mg%. Dieser relativ hohe unter Verwendung eines Gemisches von Phosphorwolfram-Phosphormolybdän-Säure ermittelte Wert dürfte durch die verhältnismäßig geringe Spezifität dieses Reagenzes verursacht sein. Wesentlich zahlreicher sind im humanmedizinischen Schrifttum Veröffentlichungen, welche sich mit der Höhe der freien Blutphenole befassen. Die dort für Mensch und Laboratoriumsversuchstiere (Kaninchen, Meerschweinchen u.a.) angegebenen Werte - sie beziehen sich zumeist auf Blutserum bzw. enteiweißtes Serum - differieren nicht unbeträchtlich, bewegen sie sich doch zwischen 0,0 und 2 mg%. Der Grund für diese Diskrepanz muß in der unterschiedlichen Empfindlichkeit und Spezifität der angewendeten Phenolnachweismethoden einerseits, wie auch in den verschiedenen, zur Anwendung gelangten Enteiweißungsmethoden andererseits gesucht werden.

Größenordnungsmäßig entsprechen den eigenen Untersuchungsergebnissen etwa die von M a r c o l o n g o (82) (0,05 bis 0,08 mg% /Millonreagens), E. G. S c h m i d t und S c h u m l o w i t z (109) und anderen (Ätherextraktion - enteiweißtes Serum - Paranitroanilin 0,0189) G o m o r y (58) (0,063 - natives Blutserum - Red B Salz) und D e i c h m a n n und S c h ä f e r (39) (0,0 bis 0,08 mg%) bei Menschen im Blut aufgefundenen freien Phenolwerte. Diese können zu Vergleichen nur bedingt herangezogen werden, da die Menge, der im Blut befindlichen freien Phenole gewisse Relationen zum Aminosäuregehalt in der aufgenommener Nahrung und deren Resorptionsgröße erkennen läßt; zum anderen wird aber auch der Phenolwert von der Länge des Kolons, seiner Bakterienflora, sowie deren quantitative und qualitative Zusammensetzung mitbestimmt. Besonders reich

an phenolischen Substanzen sind Futtermittel pflanzlicher Herkunft. Es nimmt deshalb nicht wunder, wenn die höchsten Phenolwerte bei Pflanzenfressern nachgewiesen werden konnten, zumal der ihnen eigentümliche, lange Verdauungstrakt und der Bakterienreichtum solcher Verdauungsorgane die Entstehung derartiger Werte nicht unwesentlich begünstigen dürften. Dem Gesagten zufolge muß demnach auch bei der vorwiegend mit Produkten tierischen Ursprungs ernährten Hunden mit niedrigeren Werten als bei Alles- oder ausgesprochenen Pflanzenfressern gerechnet werden. So betrachtet, entsprechen die in der Tabelle aufgeführten Beträge an freien Phenolen im Blut sogar den Erwartungen.

2.) Kranke, nicht mit Nierenkrankheiten behaftete Hunde.

Nicht viel anders liegen hinsichtlich der freien Blutphenole und der Extinktionsgröße für die aromatischen Darmfäulnisprodukte die Verhältnisse bei den in Gruppe 2 zusammengefaßten Hunden. Zu ihr zählen 16 Tiere, von denen 4 an Ascites, 3 an Staupe, 2 an Strumen, 1 Tier an Brechdurchfall (Fremdkörper im Duodenum) erkrankt waren. Je ein Hund litt an Asthma bzw. Eklampsie. Bei einem Tier war auf Grund des positiven Toxoplasmosetiters der Verdacht auf Toxoplasmose geäußert worden.

Um eine bessere Beurteilung zu gewährleisten, wurden hier und bei der nächstfolgenden Gruppe die Ergebnisse der Phenolbestimmung noch, soweit es überhaupt möglich war, durch die pathologisch-anatomische Diagnose und durch die Krankheitsgeschichte ergänzt.

Die ermittelten Werte stimmen in ihrer Größenordnung mit den bei gesunden Hunden erhaltenen ungefähr überein, wenn man von einer etwas weiteren Streuung des Phenol- p-Kresol-Verhältnisses absieht. Sie bewegen sich aber immer noch innerhalb des normalen Bereiches. Nur schwanken sie in etwas weiteren Grenzen, nämlich zwischen 25,4 bis 61,0 y%, die für freies Phenol zwischen 18,0 bis 35,5 y% und die für freies Kresol um 16,0 bis 36,0 y. Ähnliches gilt auch für die Extinktion der aromatischen Darmfäulnisprodukte. Verschiedentlich mußte wegen aufgetretener Trübung im enteiweißten Blut auf ihre Bestimmung verzichtet werden. Die Trübung ist zwar für die Vornahme der Harnstoffbestimmung ohne Bedeutung, stört jedoch infolge ihres Eiweißcharakters bei der Bestimmung der aromatischen Darmfäulnisprodukte im Blut.

In verschiedenen Fällen kam eine Zunahme des Harnstoffes zur Beobachtung, welche aber nie 200 mg% überschritt und darüber hinaus in keinerlei Verhältnis zu den Werten an freiem Blutphenol und aromatischen Substanzen im Blut stand.

Wenn Phenol durch Oxydation im Organismus aus Kresol entsteht, könnte aus dem Mengenverhältnis dieser beiden Stoffe ein Schluß auf die Intensität der Oxydationsvorgänge im Organismus gezogen werden. Das Verhältnis dürfte auf Grund individueller Verschiedenheiten im Oxydationsvermögen des Körpers für Phenole schon bei Tieren ein und derselben Rasse kein einheitliches mehr, sondern ein sehr variierendes sein. Komplizierend tritt noch dazu eine unterschiedliche Verbrennungsfähigkeit des Organismus für die einzelnen Phenole. In gewissen Fällen spielt vielleicht auch die Konstitution sowie der Allgemeinzustand des Tieres dabei eine Rolle. Namentlich bei pathologischen Zuständen muß deshalb mit stärkeren individuellen Schwankungen des Phenol-Kresol-Verhältnisses gerechnet werden, und vielleicht können auf diese Weise auch die in Gruppe 2 beobachteten, intensiveren Verschiebungen im Phenol-Kresol-Verhältnis erklärt werden.

Bemerkenswert erscheint dabei die Tatsache, daß bei 4 Hunden mit Ascites in 3 Fällen eine Erhöhung des Phenols zu Ungunsten des Kresols bestand, was auf eine verminderte Leistungsfähigkeit der entgifteten Funktion der Leber beruhen könnte. Diese Vermutung fand im Sektionsbefund ihre Bestätigung (Leberzirrhosen).

In der humanmedizinischen Literatur liegen Berichte vor über den Zusammenhang zwischen dem extrarenalen Nierensyndrom Nonnenbruchs und der Erhöhung des Rest-N einschließlich anderer toxischer Substanzen, jedoch wird ein Anstieg der freien Blutphenole kaum erwähnt.

B e c h e r beobachtete im Blut freie Phenole bis zu 0,07 mg% bei perniciöser Anämie, Lungengangrän, Leberzirrhose und Magencarzinom. Bei den oben angeführten Hunden mit Ascites wurde jedoch nie eine ausgeprägte Zunahme von freien Phenolen festgestellt. Keinerlei Angaben sind über das Verhalten der freien Blutphenole bei tierspezifischen Erkrankungen, wie z.B. der Staupe vorhanden.

Erwähnung verdient der in der Tabelle II unter Nummer 13 aufgeführte Hund, der wegen eines Fremdkörpers im Dünndarm getötet werden mußte. Der bei ihm festgestellte Phenolgehalt betrug bei einem Harnstoffwert von 290 mg% 0,076 mg%, was einem Phenolwert bei interstitieller Nephritis

bzw. Glomerulosklerose gleichkommt. Für diesen Anstieg darf wohl die Intensität der stattgehabten Autointoxikation verantwortlich gemacht werden.

3.) Nierenkranke Hunde.

Hierher gehören die restlichen 14 Hunde, die entweder an klinisch manifestgewordenen Nephropathien gelitten haben, oder bei denen der Sektionsbefund trotz Fehlens jeglicher, in diese Richtung deutender Symptome ein Vorliegen von Nierenveränderungen bzw. Nierenfunktionsstörungen ergeben hat. Elfmal konnte klinisch eine Urämie diagnostiziert werden. In sechs Fällen erbrachte allein die Sektion bei anderen Erkrankungen das Vorliegen von Nierenveränderungen als Nebenbefund. Bei zwei Hunden fehlte sowohl klinisch, wie auch anatomisch-pathologisch jeder Anhaltspunkt für das Vorhandensein einer Nephropathie. Der beim Destillieren von Urämikerblut auftretende pestillenzartige Geruch (auch Becher fiel bei gleicher Gelegenheit ein derartig übler Geruch auf) zusammen mit dem Harnstoffanstieg, ließ die Einordnung der beiden Tiere an dieser Stelle angebracht erscheinen.

Vom Hund Nr. 51 konnte innerhalb 18 Stunden dreimal, bei Hund Nr. 37 im Verlaufe von 14 Tagen zweimal Blut zum Zwecke der Bestimmung der freien Phenole entnommen werden (siehe Tabelle III).

Für die Vornahme der tabellarischen Einteilung des Untersuchungs-Materials waren vor allem die pathologisch-anatomischen Erhebungen maßgebend gewesen. Bieten sie doch eine gewisse Grundlage für die einigermaßen einwandfreie Erfassung der formal- und kausalgenetischen Zusammenhänge des so mannigfachen Symptomenkomplexes der Urämie!

Es wurde unterschieden in:

1.) Nephritiden
   a) in chronisch interstitieller Nephritis
   b) akuter Glomerulonephritis
2.) Nephrosen
   a) Glomerulonephrose
   b) Tubulonephrose
   c) Glomerulo- und Tubulonephrose
   c) Paraproteinämische Nephrosen

Ein Ansteigen der freien Blutphenolwerte in größerem Ausmaß kommt nur bei Vorliegen einer chronisch interstitiellen Nephritis zur Beobachtung, in geringerem Umfange noch bei der Glomerulosklerose. Im ersteren Falle betrugen sie bei Hund Nr. 26 das Doppelte, bei Hund Nr. 40 das Dreifache und bei Hund Nr. 51 sogar das Sieben- bis Achtfache des normalen Blutphenolgehaltes, bei den übrigen waren sie durchschnittlich um 1/3 bis 1/2 der ursprünglichen Werte erhöht, bei der Glomerulonephrose überhaupt nur um 1/5 bis 1/4 des normalen Betrages (12 bis 15 Gamma). In beiden Gruppen wurden sowohl absolut wie auch relativ die höchsten Werte für Phenol und p-Kresol gefunden.

Alle anderen Gruppen ließen zwar einen zum Teil nicht unbeträchtlichen Harnstoffanstieg (bis zu 500 mg%) erkennen, hingegen bewegten sich die Werte für freies Blutphenol durchwegs noch in normalem Rahmen. Sie erlauben in ihrer Höhe nicht einmal Rückschlüsse auf Art und Charakter der vorliegenden Nierenveränderungen. Ähnlich verhält es sich mit der Extinktion der aromatischen Darmfäulnisprodukte. Sie geht im großen und ganzen den Werten für freies Blutphenol parallel. Interessant erscheint dabei allerdings die Feststellung, daß, wie Hund Nr. 51 c zeigt, in der Agonie ein unverhältnismäßig stärkerer Anstieg der freien gegenüber den restlichen Phenolsubstanzen statthat. Überhaupt wurden die höchsten Werte an freiem Phenol, wie auch an Blutharnstoff, nämlich 1020 und 1040 mg% im Zustande des Coma uraemicum festgestellt. Weiterhin fällt dabei auf, daß sich das Verhältnis von Phenol zu p-Kresol immer mehr zu Gunsten von p-Kresol verschiebt. Der Phenolwert bewegt sich unter extremsten Bedingungen (Fall 51 c) zum Teil beträchtlich unter der Norm. Er macht dabei nur noch 26,9 % der freien Phenole aus. Außerdem zeigt der Fall 51 c, wie sprunghaft die Phenole im Stadium des Coma uraemicum in die Höhe schnellen können, was einerseits auf die darniederliegende Entgiftungsfunktion von Darm und Leber, wie auch andererseits auf eine hochgradige Funktionsuntüchtigkeit des harnausscheidenden Systems hinweist.

Hingegen ist bei Vorliegen einer Glomerulosklerose, wie bei Hund 37 ersichtlich, nur ein allmähliches Anfluten von freien Phenole feststellbar gewesen.

Abgesehen von verschiedenen, dann allerdings weniger stark in Erscheinung tretenden gleichartigen Krankheitssymptomen, haben die Gruppen 2 und 3

mit der chronisch interstitiellen Nephritis eigentlich nur den bei der Blutdestillation auftretenden urinösen Geruch miteinander gemeinsam. Dieser dürfte demnach weniger durch die phenolischen Substanzen als vielmehr durch die Anhäufung von anderen Darmfäulnisprodukten, zusammen mit der gleichzeitigen Erhöhung des Rest-N, bedingt sein. In diesem Sinne hat sich auch B e c h e r geäußert.

Über im Prinzip ähnliche, größenmäßig jedoch etwas anders gelagerte Werte für freies Phenol bei Urämie wird von verschiedenen Seiten berichtet. So fand B e c h e r Werte von 0,014 mg% und M a r c o l o n g o Werte von 0,017 mg%. Übereinstimmend heben beide dabei hervor, daß solche Werte erst bei ausgesprochener Urämie in Erscheinung treten. M a r c o l o n g o beobachtete zwar schon eine Steigerung des freien Blut-Phenols zu einer Zeit, in der noch keine typischen klinischen Anzeichen für eine Harnvergiftung vorgelegen hatten, doch wurde der von ihm oben angegebene Wert nur bei bereits weit fortgeschrittener Urämie ermittelt. B e c h e r geht noch weiter. Er behauptet, daß nachweislich freie Phenole im Blut überhaupt erst dann vorkommen sollen, wenn der Eintritt des Endstadiums einer Nierendekompensation infolge Schrumpfniere erfolgt ist. Dieses Stadium ist zudem gekennzeichnet durch einen beträchtlichen Anstieg von aromatischen Darmfäulnisprodukten einerseits und Rest-N-Substanzen andererseits. Jedoch wurde fast nie über ein ähnliches Verhalten der freien Phenole bei Vorliegen von Nephrosen und akuten Nephritiden berichtet. Einzig G a b e r m a n n gibt für alle Patienten mit urämischen Symptomen einen Phenolwert ohne Rücksicht auf die Genese der Urämie und ohne irgendeine Parallelität zur Schwere der Symptome von 2 mg% an, doch bedingen sie auch nach seiner Meinung eine ungünstige Prognose, insbesondere bei Patienten mit primär renaler Urämie.

Wir die zur Diskussion gestellten Ergebnisse zeigen, darf auch beim Hund das Vorkommen von größeren Mengen an freien Blut-Phenolen als vielleicht sogar pathognomonisch für das Vorliegen einer dekompensierten Nierenerkrankung vom Typ der chronisch-interstitiellen Nephritis betrachtet werden. Ein solcher Zustand führt ebenso wie bei Menschen stets zum Exitus. Klinisch stehen dabei Magen-Darm-Symptome, Polyurie, vermehrtes Durstgefühl, Inappetenz und Apathie zusammen mit Foetor ex ore im Vordergrund. An der Entstehung und Ausbildung dieser

Urämieform können die freien Phenole wohl mitbeteiligt sein, jedoch nie in einem Umfange wie es z.B. von B e c h e r für die echte Urämie des Menschen vermutet wird. Für die Schwere der Symptome scheinen in erster Linie doch andere Substanzen, es muß hier vor allem an die Anhäufung des RN und der Darmfäulnisprodukte gedacht werden, verantwortlich zu sein.

F. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Feststellung der freien Phenole (Phenol und p-Kresol) im Hundeblut.

Einleitend wird an Hand des Schrifttums ein Überblick über die Höhe der bisher im Blut gefundenen Phenole und deren Bedeutung für die Pathogenese der Urämie gegeben und aufgezeigt, welche Vielfalt an Möglichkeiten für die Entstehung einer Urämie in Betracht kommen können.

Die bisher zur Bestimmung von Phenol benutzten quantitativ-chemischen Nachweismethoden werden auf ihre Brauchbarkeit im Blut hin besprochen und diskutiert. Als die geeignetste Methode erscheint die Titrierung in eisessigsaurer Lösung mittels konzentrierter Salpetersäure nach den Richtlinien von S t o u g h t o n . Diese wurde in eingehenden Vorversuchen auf ihre Spezifität und Empfindlichkeit geprüft und zweckentsprechend modifiziert. Neben der Bestimmung der freien Phenole erfolgte noch zusätzlich eine solche für Gesamtphenole im Blut und zu Kontrollzwecken die Ermittlung des Blutharnstoffgehaltes mit dem Urometer nach Kowarski.

Außerdem wird eine qualitative Trennungsmöglichkeit von Phenol und p-Kresol beschrieben.

Die eigenen Untersuchungen erstreckten sich auf

1. gesunde,
2. anderweitig als an Nephropathien erkrankte Hunde,
3. an Nephropathien leidende Tiere.

Es wurden folgende Ergenisse erzielt:

In Gruppe 1: Bei gesunden Hunden schwanken die gefundenen Werte für freies Phenol zwischen 21,2 - 30,0 y%, für freies p-Kresol zwischen 18,0 - 33,0 y% und für die freien Gesamtphenole zwischen 43,0 - 58,0 y%. Daraus läßt sich das Verhältnis von Phenol zu p-Kresol wie 48,35 : 51,65 % berechnen. Die Extinktionen für Gesamtphenol lagen im allgemeinen bei Filter Hg 405 etwas niedriger als die Extinktion für freies Phenol.

In Gruppe 2: Ähnlich wie bei den gesunden Hunden verhielten sich die ermittelten Werte bei den anderweitig erkrankten Hunden für freies p-Phenol, freies p-Kresol, freie Gesamtphenole und die

Extinktion der Gesamtphenole, wenn man von einer etwas größeren Streuung des prozentualen Verhältnisses von freiem Phenol : p-Kresol absieht.

Eine Abhängigkeit der festgestellten Phenolwerte von den verschiedenen Krankheiten besteht nicht.

In Gruppe 3: Unter den an Nephropathien erkrankten Hunden weisen nur die Hunde mit chronisch-interstitieller Schrumpfniere eine z.T. beträchtliche Erhöhung der Phenolsubstanzen und des Harnstoffes auf. Die ermittelten Werte variieren für freies Phenol zwischen 33,0 und 63,0 y%, für freies p-Kresol zwischen 38,0 und 171,0 y%, für freie Gesamtphenole zwischen 71,0 und 234,0 y%, für die Extinktion der Gesamtphenole zwischen 35,5 und 112,5 und für Harnstoff zwischen 360 und 1040 mg%.

Eine geringere Zunahme der Phenole konnte nur in zwei Fällen der Glomerulosklerose festgestellt werden, bei allen anderen Nephropathien (in der Mehrzahl Nephrosen) war keinerlei Erhöhung der Phenolsubstanzen über die Normalwerte hinaus zu erkennen. Der Harnstoffanstieg blieb zumeist innerhalb mäßiger Grenzen. Eine engere Korrelation zwischen ihm und den Phenolsubstanzen zeigte sich nicht.

Die Versuchsergebnisse wurden tabellarisch ausgewertet und diskutiert.

G. Literaturverzeichnis

1.) Alsleben, M.: Beiträge zur Chem.Physiologie 6, 503 (1905)
2.) Ascoli: Vorlesungen über Urämie, Jena 1903
3.) Babkin, Woinar: ref. in Chem.Zentralbl. 1942/I, 241
4.) Babkin, Woinar: ref. in Chem.Zentralbl. 1942/I, 241
5.) Barac, G.: ref. in Chem.Zentralbl. 1938/II, 101
6.) Baumann, E.: Pflügers Archiv 13, 13 (1876)
7.) Baumann, E.,Preusse: Archiv f.Anatomie u. Physiologie, physiolog.Abtlg. 245 (1879)
8.) Baumann, E.: Ztschrft.f.physiolog.Chemie 4, 316 (1880)
9.) Baumann, E.: Ztschrft.f.physiolog.Chemie 1, 60 (1887)
10.) Baumann, E. Schmiedeberg: Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie 14, 306 (1881)
11.) Baur: Archiv f. exp.Pathologie 167, 104 (1932)
12.) Becher, E.: ref. in Chem. Zentralbl. 1925/I, 109
13.) Becher, E.: Münchener Medizin.Wochschrft. 1, 358 (1925)
14.) Becher, E.: Münchener Medizin.Wochschrft. 146 (1926)
15.) Becher, E.: Münchener Medizin.Wochschrft. 1, 465 (1928)
16.) Becher, E.: Münchener Medizin.Wochschrft. 1657 (1930)
17.) Becher, E.: Münchener Medizin.Wochschrft. 516 (1930)
18.) Becher, E.: Harn- und Blutuntersuchungsmethoden, 1934
19.) Becher, E.: Spezielle Pathologische Physiologie
20.) Becher, E.: Nierenkrankheiten Bd. II, 1947
21.) Becher, E., Litzner, Doenecke: Münchener Medizin.Wochschrft. 2, 2009 (1925)
22.) Becher, E., Herrmann: Deutsches Archiv f.Klin.Medizin, 173, 1 (1932)
23.) Becher, E., Koch: Archiv f. Klin.Medizin 148, 78 (1925)
24.) Becher, E., Litzner, Täglich: Ztschrft.f.Klin.Medizin, 104, 195
25.) Becher, Volhard: in G.u.F.Klemperer: Neue Deutsche Klinik, Bd. 10 (1932)
26.) Bechold, Ziegler: Ztschrft.f.physiolog.Chemie, 56 (1925)
27.) Beilstein: Handbuch der Biochemie Bd. VI, 213
28.) Bienstock, Czaki: Biochem.Ztschrft., 1, 142 (1906)
29.) Billi: zit.nach Kongr.-Zentralbl., 65, 543 (1932)

30.) Blumenthal: Biochem.Ztschrft., 1, 142 (1906)

31.) Böhm, F., Grüner, G.: Biochem.Ztschrft., 287, 69 (1936)

32.) Bollinger Groß: ref.in Chem.Zentralbl., Bd.II, 3469 (1951)

33.) Bouchard: zit.nach E.Becher u.F.Volhard in G.u.H.Klemperer: Neue Deutsche Klinik Bd. 10 (1932)

34.) Bouchard: zit.nach G.Belanowski in Biochem.Ztschrft., 6, 252 (1906)

35.) Braunstein, A.E. Parschin, A.N. Chalisowa, O.D.: Biochem.Ztschrft., 234, 311 (1931)

36.) Budge: J.Biol.Chem., 38, 13 (1919)

37.) Czerny: zit. nach G.Belanowski in Biochem.Ztschrft., 6, 252 (1907)

38.) Dahme, E.: Monatshefte f. Tierheilkunde Bd. 7, Heft 2 (1955)

39.) Deichmann Schäfer: Am.J.Clin.Path., 12, 129 (1942)

40.) Denis Hobson: J.Biol.Chem., 59, 573 (1925)

41.) Dubin: J.Physiolog.Chem., 26, 69 (1916)

42.) Fujiware Kataoka: Ztschrft.Physiolog.Chemie, 216, 133 (1933)

43.) Dürr: Ztschrft.f.exp.Medizin, 46, 573 (1925)

44.) zit.nach Ellinger, A.: in Heffter: Handbuch der Pharmakologie, Bd. I, 1923

45.) Eppinger: Permeabilitätspathologie 1949

46.) Fahr, Th.: in Hanke u.Lubarsch: Handbuch für Spezielle pathologische Anatomie und Histologie Bd. 6/I 1925

47.) Fazekas: Archiv f. exp.Pathologie und Pharmakologie, 180, 587 (1935)

48.) v. Fenyvessy, B.: zit.nach A.Ellinger in Heffter: Handbuch der Pharmakologie Bd.I, 1923

49.) v. Fenyvessy, B.: zit. nach Kunkel: Handbuch der Toxikologie

50.) v. Fenyvessy, B.: zit.nach A.Ellinger in Heffter: Handbuch der Pharmakologie Bd.I, 1923

51.) Fischer: Archiv f. Klin.Medizin, 146, 23 (1925)

52.) Fooy: Tijdschrift vor Diergeneeskunde 63 (1936)

53.) Frerichs: zit.nach E.Becher u.Volhard in G.u.H. Klemperer: Neue Deutsche Klinik, Bd. 10 (1932)

54.) Frey, E.
Frey, J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere

55.) Fürth, O.
Scholl, R.: Biochem.Ztschrft. 243, 275 (1931)

56.) Gabermann
Atlas
Isaacs
Kemmerling
Ehrlich: J.Lab.Clin.Med., 37, 544 (1951)

57.) Glick, D.: Methods of Biochemical Analysis Bd.I 1954

58.) Gomory: J.Lab.Clin.Med., 34, 275 (1949)

59.) Gratzl: in E.Becher: Nierenkrankheiten Bd. II

60.) Grunicke, W.: Diss. Berlin 1937

61.) Grzycki, St.: Wiener Tierärztl.Wochschrft., 25, 713 (1938)

62.) Haas, zit. nach E.Becher, Litzner u. Täglich
Schlesinger: in Münchener Medizin.Wochschrft. I, 388 (1925)

63.) Hallmann, L.: Klinische Chemie und Mikroskopie 1952

64.) Hamburger: Münchener Medizin.Wochschrft. 1825 (1952)

65.) Hanke, M.T.
Koessler, K.: J.Biol.Chem. 50, 235 (1922)

66.) Hamingway, A.
Pryde, J.
Williams, R.: Biochemic.J., 28, 136 (1934)

67.) Hoff, F.: Klinische Physiologie und Pathologie 1957

68.) Hohlweg: Verhandl.d.Kongresses f.Inn.Med. 38. Kongr. p 314

69.) Hough
Pelly: Analyt., 62, 117 (1937)

70.) Houssay, B.A.
Marenzi, A.D.: ref. in Chem.Zentralbl. 1932/I, 2861

71.) Hurka, H.: Biochem.Ztschrft., 313, 400 (1942)

72.) Husemann: zit.nach A.Ellinger in Heffter: Handbuch der Pharmakologie Bd. I 1923

73.) Huter: zit. nach A.Ellinger in Heffter: Handbuch der Pharmakologie Bd.I 1923

74.) Jacob: Innere Krankheiten des Hundes, 1924

75.) Mc. Intyre Stuart: ref. in: Die Veterinärmedizin, 226 (1949)

76.) Kunkel: Handbuch der Toxikologie

77.) Lambrechts Barac: C.r.Soc.Biol. 119, 547 (1935)

78.) Lax, H.: Klin.Wochschrft., 3 (1923)

79.) Lichtwitz: Die Praxis der Nierenkrankheiten 1934

80.) zit nach Lichtwitz: Die Praxis der Nierenkrankheiten 1934

81.) Macfayden Nencki, Sieber: Archiv f.exp.Pathologie u.Pharmakologie, 28, 311 (1891)

82.) Marcolongo: Rio Pat. sp. N.S., 8, 450 (1937)

83.) Marenzi, A.D.: ref. in Chem.Zentralbl. 1932/I, 2861

84.) Marenzi, A.D.: ref. in Chem.Zentralbl. 1935/I, 3562

85.) Marenzi, A.D.: ref. in Chem.Zentralbl. 1932/I, 2861

86.) Marenzi, A.D.: zit. nach Hinsberg-Lang: Medizinische Chemie 1951

87.) Marenzi, A.D. Banfi, R.F.: ref. in Chem.Zentralbl., 1936/II, 3574

88.) Meyer, P.: Ztschrft.f.Klin.Medizin, 47, 68 (1903)

89.) Nassi: Diagn.tech.Labor, 161 (1938)

90.) Nencki: J.f.prakt.Chemie, 17, 97 (1911)

91.) Neumann Husemann Hoppe-Seyler: zit. nach A. Ellinger in Heffter: Handbuch der Pharmakologie Bd. I

92.) Nonnenbruch, W.: Münchener Medizin.Wochschrft., 146 (1942)

93.) Nonnenbruch, W.: Die doppelseitigen Nierenerkrankungen 1949

94.) Nutall: Ztschrft. f. Physiolog.Chemie 22, 62 (1896)

95.) Oppenheimer, H.: Handbuch der Biochemie Bd. V 1925

96.) Pelkan, K.F.: J.Biol.Chem., 50, 491 (1922)

97.) Pelkan, K.F. Whipple, G.H.: J.Biol.Chem., 50, 499 (1922)

98.) Pfeiffer: Die Eiweißzerfallsvergiftungen Krankheitsforschung 1 H. 5

99.) Rakestraw: J.Biol.Chem., 56, 109

100.) Randerath: in E.Becher: Nierenkrankheiten Bd.II 1947

101.) Rhein: Biochem.Ztschrft., 84, 246 (1917)

102.) Rohonyi
Lax: Ztschrft.f.Klin.Medizin, 93, (1922)

103.) Roy, F.: ref. in Chem.Zentralbl. 1940/I, 951

104.) Sakai: Ztschrft. f. Pathologie, 59, 151

105.) Satta: zit. nach Biochem.Zentralbl., 8, 598

106.) Schaffer: J.f.prakt.Chemie, 18, 282 (1878)

107.) Schmidt, E.G.: J. Biol.Chem., 145, 533 (1942)

108.) Schmidt, E.G.: J. Biol.Chem., 150, 69 (1943)

109.) Schmidt, E.G.
Schumlowitz, M.J.
Wylie, H.B.
Szczpinski: J.Biol. Chem., 120, 705 (1937)

110.) Schmidt, E.G.
Mc. Elvain: Am.J.Clin.Path., 20, 253 (1950)

111.) Schreiner, K.E.: Biochem.Ztschrft., 205, 245 (1929)

112.) Senator: Berliner Klin.Wochschrft., 24 (1864)

113.) Siegfried
Zimmermann: Biochem. Ztschrft., 46, 210 (1912)

114.) Snell, F.D.
Snell, C.D.: Colorimetric Methode of Analysis

115.) Sollmann
Hanslik
Filden: J. Pharm. u. exp.Therap. 1, 409 (1909)

116.) Stern: Ztschrft.f.Physiolog.Chemie, 68, 52 (1910)

117.) Stoughton, R.W.: J.Biol.Chem., 115, 293 (1936)

118.) Straub
Schlayer: Münchener Medizin.Wochschrft., 11 (1912)

119.) Streicher: Archiv f.Interne Medizin, 42, 853 (1928)

120.) Strepp, W.: Biochem.Ztschrft., 107, 75 (1920)

121.) Schulz
Kunz: Archiv f.Dermat.Syphilis, 181, 486 (1940)

122.) Theis, R.C.
Benedict, St.R.: J.Biol.Chem., 50, 491 (1922)

123.) Theis, R.C.
Benedict, St.R.: J.Biol.Chem., 56, 109 (1923)

124.) Tissier Martelly: Annales de l'Pasteur, 865 (1902)

125.) Tokujama, S.: J.Biol.Chem., 27, 119 (1938)

126.) Tollens: Ztschrft.f.Physiolog.Chemie, 67, 138 (1910)

127.) Trappeiner: Ztschrft.f.Biologie, 20, 52 (1884)

128.) Volhard, F.: zit.nach E. Becher in Münchener Medizin.Wochschrft., 516 (1930)

129.) Volhard, F.: in E. Becher: Nierenkrankheiten Bd.I 1947

130.) Walter, K.: Münchener Medizin.Wochschrft. 1, 54 (1925)

131.) Weyl, Th.: zit. nach Rhein in Biochem.Ztschrft., 84, 246 (1917)

132.) Widal: zit.nach E.Becher u.Volhard in G.u.H.Klemperer: Neue Deutsche Klinik Bd.10, 1932.

Am Schlusse meiner Arbeit betrachte ich es als angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Hans S e d l m e i e r, Vorstand des Tierpathologischen Instituts der Universität München für die Übernahme des Referates und für die Überlassung der Laboratoriumseinrichtungen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Herrn Dozent Dr. Erwin D a h m e danke ich für die freundliche Unterstützung, die mir jederzeit von ihm zuteil wurde, und Herrn Dipl. Chem. Erich R e n a u e r für manche wertvolle Anregung.

Mein Dank gebührt auch Herrn Professor Dr. K. U l l r i c h, Vorstand der Medizinischen Tierklinik der Universität München für die Überlassung des Untersuchungsmaterials.

Gesunde Hunde:

Tabelle I

Versuchsnummer	Rasse	Alter	Geschlecht	Freie Phenole-Gesamtwert y %	Freies Phenol y %	Freies p-Kresol y %	Freies Phenol %	Freies Kresol %	Gesamtphenole Ext./Hg 405	Ext. I (Hg 405)	Harnstoff mg %	lebend bzw. Tötungsart
3	Schäferhund	1 1/2	wbl.	56,7	26,7	30,0	47,1 %	52,9 %	0,023	0,03	70	leb.
4	Schäferhund	2	ml.	47,6	23,5	24,1	47,1 %	52,9 %	0,028	0,0241	--	leb.
6	Dogge	3	wbl.	49,9	24,7	25,2	48,8 %	51,2 %	0,0257	0,0252	54	elekt.
7	Schnauzer-Bastard	4	wbl.	58,0	25,0	33,0	43,1 %	56,9 %	0,0328	0,033	58	elekt.
8	Schäferhund	4	ml.	56,0	24,4	31,6	43,6 %	56,4 %	0,026	0,0316	57	elekt.
9	Leonberger-Bastard	4	ml.	54,3	24,6	29,7	45,3 %	54,7 %	0,0266	0,0297	90	elekt.
10	Schäferhund	5	wbl.	53,9	25,6	28,3	47,5 %	52,5 %	0,0281	0,0283	80	elekt.
11	Schäferhund	5	ml.	43,5	24,0	19,5	55,1 %	44,9 %	0,027	0,0195	44	elekt.
12	Foxterrier	7	wbl.	50,0	23,4	26,6	46,8 %	53,2 %	0,026	0,0266	84	leb.
13	Schnauzer-Bastard	8	ml.	45,9	21,2	24,7	45,9 %	54,1 %	0,023	0,0247	86	elekt.
14	Schäferhund	8	ml.	46,0	22,0	24,0	47,8 %	52,2 %		0,024	--	elekt.
15	Chow-Chow	9	ml.	43,0	25,0	18,0	58,1 %	41,9 %		0,018	94	elekt.
17	Rauhhaardackel	15	ml.	58,5	30,0	28,5	51,2 %	48,8 %	0,026	0,0285	39	elekt.

Tabelle II

Anderweitig erkrankte Hunde

Vers.-Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	patholog.-anatom. Diagnose	histolog. Befund	klin.Diagnose	lebend bzw. Tötungsart	Gesamt-Phenole freie y%	freies Phenol y%	freies p-Kresol y%	freies Phenol %	freies p-Kresol %	Gesamt-Phenole Extinkt. Hg/405	Ext.f. freies phenol (405)	Harnstoff mg/%	spez. Gew.	pH	Alb.	Sac.	Ind.	Bil.	Urob.	Urnog.	Hb	Sed.	Ery.	Leuk.	Zyl.	Pl.Ep.	Rd.-Ep.	Bact.
10	Ungar.Hirtenhund	3/4	weibl.	Conjunktiv.pur.;muplitpl.Lebernekrosen i.Hanfkorngröße	Conjunkt.pur.	Conjunkt.pur. Leberinsuff.	lebend	63,0	27,0	36,0	42,8	57,2	-	0,0355	320	1046	5,5	-	-	++	+	/	norm.	-	-	/	/	-	-	-	-
11	Skye-Terrier	9	weibl.	Kachexie; Struma nodosa;beids. Hydroceph.int.	Adenokarz.d.Schilddrüse;Dissoziat.d. Disséschen Räume d. Leber;hochgr.Prol.d. retic.Lebergew.	-	lebend	54,0	24,0	30,0	44,4	55,6	0,0280	0,0315	74	-	-	-													
13.	Dt.Schäferh.	7	männl.	o.B.	o.B.	Ascites	lebend	58,4	24,4	34,0	41,7	58,3	0,0345	0,0375	78																
14	Dt.Schäferhund	7	männl.	Reiskerngr.Verdicht.a.Rande d. lk.Herzlappens d.Lunge;Prostatahypertrophie,chron.Cystitis	alte Lungennarbe m. metapl.Umwandlung d.Alveolar-u.Bronchialepithelien keine Tbc!	Brechdurchfall	Eunark./ Mg	61,0	23,0	38,0	36,6	63,4	0,0330	0,0360	88	1024	6,0	-	-	+-	+	+	verm.	-	-	/	/	/	/	/	/
17	Dt.Schäferhund	2	männl.	Meningitis;Atrophia fusc.d. Herzens;regen.Hyperpl.d.Milz; Fibrose d.Mitralis;Blutfülle der Leber	umfangr.Gliavermehrungen i.Kleinhirn; Verkalkung d.Gehirnhäute;Pigmentabl.i. d.Ganglienzellen	Schiefhalten d. Kopfes,Herunterfallen d.Kopfes dauernd.Heulen	elektr.	50,6	21,0	29,6	41,5	58,5	-	0,0300	49	1040	7,0	+-	-	+-			verm.	+-	+	+-	-	-	+-	+- Tripelphosphat	+++
18	Spitz-Bast.	11	weibl.	Fremdkörper i.Duodenum	- -	dauernd.Erbrech.	elektr.	76,0	35,0	41,0	46,0	54,0	0,0555	0,0425	290																
21	Dt.Schäferhund	10	männl.	umfangr.Perinealtumor m.starken Hautdefekten;multipl.Tumormet. i.d.Lunge	Adenokarzinom d. Analdrüsen m.Lungenmet.	Asthma Perinealtum.	elektr.	64,0	27,0	36,0	42,2	57,8	0,0335	0,0300	58																
29	Dt.Schäferhund	1½	männl.	Ent.cat.diff.;pulp.Milzhyperplasie,Staupeencephalomyelitis	v.Entmarkungstyp	Staupe	elektr.	44,0	18,0	26,0	40,8	59,2	-	0,0240	90	1042	6,5	-	-	+-	+	+	norm.	-	-	/	/	gran. +	+-	+/ Tripelphosphat	-
32	Dt.Schäferhund	9	männl.	Ascites (1 l);Hydropericard (o,1 l); Pericardit.fib.diff.;Endocardit. fib.d.Mitr.u.Tricusp.chron.Staungsleber m.fortschr.Zirrhose, fibr.Ausschwitzungen zw.d.Leberlappen;pneum.Verdicht.a.Rande d. re.Spitzenlappens	- -	Ascites,Hydrothorax (Tbc-Verdacht)	lebend	44,5	24,0	16,9	58,6	41,4	-	0,0267	-	1015	6,5	+	-	+	-	-	norm.	+	-	/	-	-	-	-	-

Tabelle II/2

Vers-Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	patholog.-anatom. Diagnose	histolog. Befund	klin. Diagnose	lebend- bzw. Tötungs-art	Gesamt-Phenole freie y %	freies Phenol y %	freies p-Kre-sol y %	freies Phenol %	freies p-Kre-sol %	Gesamt-Phenole Extinkt. Hg/405	Ext.f. freies Phenol (405)	Harn-stoff mg%	spez. Gew.	pH	Alb.	Sac.	Ind.	Urob.	Urnog.	Hb	Sed.	Ery.	Leuk.	Zyl.	Pl.Ep.	Rd.-Ep.	Bact
35	Schnauzer	8	weibl.	Endocardit.valv.fibrobl.d. Mitr.u.Tricuspid.,Dulat.d. lk.Herzens;Ascites (21) chron. Stauungsleber m.beginn.Zirrhose u.fibrin.Ausschwitzungen zw.d.Leberlappen;chron. fibrobl.Entzünd.d.Pleura pulm. m.Bevorzg.d.re.Spitzenlappen, Induration d.Lugengewebes	- -	Ascites	elektr.	40,9	24,0	16,9	58,6	41,4	0,0260	0,0270	140															
38	Dt.Drahthaar	2½	männl.	derbe Hyperl.d.Bronchial. Lymphkn.karnifiz.verkalk. Herdpneumonie;Hyperkeratose d.Balken	Karn.Pneumonie	cat.u.nerv. Staupe	Eunark./ Mg.	43,1	27,1	16,0	62,9	37,1	0,0285	0,0295	110															
40	Setter	3	männl.	o.B.	o.B.(Gehirn)	Apathie,Durst Toxoplasm.Titer 1:2000	elektr.	61,0	33,5	27,5	54,7	45,3	0,0285	0,0295	110															
45	Dt.Schäferh.	7 Mo.	weibl.	o.B.	o.B.	nerv.Staupe	elektr.	25,4	18,5	6,9	72,4	27,6	-	0,0215	70															
5	Dt.Schäferhund	7	weibl.	faustgr.Milztum.m.traubigem Aufbau a.d.ventro-lat.Milzfl. multipl.traubig-cyst.Neubildungen i.Netz u.Zwerchfell; 1 traub.ca.taubeneigr.Tumor a.d.Spitze d.re.Herzrohrs m. Communikat.m.d.Herzkammer	Hämangiosarkom	Ascites	elektr.	48,5	25,1	23,4	51,7	48,3	0,0276	0,0294	120	8,0	+++	-	+++	-	-	norm.	+	+++	+	+++	-	+	+++ Tripelphosphat	+++
6	Dt.Schäferh.-Bastard	12	männl.	Zustand n.Perforier.Bißverletzg.a.Bauch,m.Vorfall v. Netz u.Darm	-	perfor.Bißverletzung	elektr.	46,7	26,o	20,7	55,7	44,3	0,0280	0,0300	195															
	Dt.Schäferhund	13	männl.	Struma nodosa mal.m.Met.i. d.Lungen-u.Retropharyng. Lymphkn.;kleinknotzige Umbild.d.ges.Leber u.Milz; knot.Hyperbl.i.Pankreas Fibrose d Pia Mater cerebr. Atrophie d.Gehirns b.ehebl. Osseum	knotige Hyperblasien d.Leber u. Milz,Adenokarzinom d.Schilddrüse		elektr.	45,8	27,8	18,0	60,6	39,4	0,0290	0,0308	38															

Tabelle III/1

Nierenkranke Hunde

A) Nephritiden

a) Chronisch interstitielle Nephritis

Versuchs-Nr.	Rasse	Alter	Geschl.	Path.-anatomische Diagnose	histolog. Befund	klinische Diagnose	Freie Phenole Gesamtwert y%	Freies Phenol y%	Freies p-Kresol y%	Freies Phenol %	Freies p-Kresol %	Gesamtphenole Ext./Hg 405	Freies Phenol Ext. I (Hg 405)	Harnstoff mg%	lebend bzw. Tötungsart	spez. Gew.	pH	Harn befund: Alb.	Sac.	Ind.	Bil.	rob.	Urnog.	Hb.	Sed.	Ery.	Leuk.	Zyl.	Pl. Epi.	Rd. Epi.	Bac.
20	Boxer	8	männl.	Schrumpfnieren; Spondylitis ankylopoetica ossif. der Brustwirbel.	chron. int. Nephritis	Urämie	81,9	35,2	46,7	42,9	57,1	0,0345	0,0371	360	elektr.	1010	5,5	+	-	±	-	-	norm.	-	+	+	+++	/	±	+++	+++
22	Grayhound	2½	männl.	Gastroent. cath. diff. Granularatrophie beider Nieren m. deutlich. Hervortreten d. Glomeruli, leicht. ammoniakalischer Geruch der Magenschleimhaut.	chron. int. Nephritis	Urämie	89,4	48,6	40,8	54,3	45,7	0,0530	0,0496	1040	lebend	1011	5,5	+	-	++	-	-	norm.	-	±	/	+++	/	++	+	++
22a	5 Std. später	2½	männl.	"	"	Urämie	90,0	49,0	41,0	54,4	45,6	0,0545	0,0519	1040	elektr.																
24	Dt. Schäferhund	11	männ.	Granularatrophie beider Nieren, Gastroent. cath. p. haemorrhag. m. erheblicher Darmwandverdickung, akute Pankreasnekrosen, Prostatahypertrophie, Balkanblase; Hypertrophie des linken Herzens	chron. int. Nephritis	Urämie	173,2	56,2	117,0	32,4	67,6	-	0,0778	650	elektr.																
26	Fox-Terrier	9	männl.	Granularatrophie beider Nieren; Gastroenteritis haemorrhag., ammoniakal. Geruch d. Magenschleimhaut, Prostathypertroph., Struma colloid. cyst., Hypertroph. d. li. Herzens.	chron. int. Nephritis	Urämie	84,0	35,0	49,0	41,6	58,4	-	0,0379	460	lebend	1010	8,0	++	-	++	-	-	norm.	-	-	(±)	++	/	+	++	/

Tabelle III/2

Versuchs-Nr.	Rasse	Alter	Geschl.	Pathol.-anatomische Diagnose	histolog. Befund	klinische Diagnose	Freie Phenole Gesamt-wert y%	Freies Phenol y%	Freies p-Kresol y%	Freies Phenol %	Freies p-Kresol %	Gesamtphenole Ext./Hg 405	Freies Phenol Extinkt.I (Hg 405)	Harnstoff mg%	lebend bzw. Tötungsart	spez. Gew.	pH	Alb.	Sac.	Ind.	Bil.	Urob.	Urnog.	Hb.	Sed.	Ery.	Leuk.	Zyl.	Pl. Epi.	Rd. Epi.	Bac.
31	Dt. Schäferhund	7	männl.	doppels. Schrumpfniere, Prostatahypertrophie, Balkenblase, Gastroent.cath.diff.chron. mit erheblicher Verdickung d. Darmwand, Hypertrophie d. linken Herzens, Intimakisse in d. Aorta pulm. u. den Angangsstellen d. Rami desc. der Coronararterien.	chron.int. Nephritis	Urämie	71,0	33,0	38,0	46,6	53,4	0,0398	0,0398	470	elektr.																
40	Dackel	8	weibl.	hochgrad. doppelseitige Schrumpfniere, Atroph.fusc. des Herzens, Verkalkung d. Pleura cost. zwischen 1. u. 5. Rippe.	chron. int. Nephritis	Urämie	101,0	43,5	57,5	43,0	57,0	0,0375	0,0390	585	elektr.																
51	Schnauzer	11	männl.	doppelseitige Schrumpfniere, Hypertrophie des linken Herzens, Gastroenteritis cath. ac.	chron. Schrumpfniere m. arteriosklerotischen Gefäßveränderungen	Urämie	143,5	51,0	92,5	35,5	64,5	0,0435	0,0747	1020	lebend	1010	5,0	+++	-	+	-	-	norm.	+	(±)	+	+	/	+	+	/
a)	10 Std. später	11	"	"	"	"	173,0	52,0	121,0	30,0	70,0	0,0520	0,0851	1040	lebend																
b)	1½ Std.	11	"	"	"	"	234,0	63,0	171,0	26,9	73,1	0,0655	0,1120	1040	gest.																

Tabelle III/3

b) Herdförmige Glomerulonephritis

Vers.-Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	pathologisch-anatomische Diagnose	histol.Befund	Klin.Diagnose	Gesamt-Phenole freie y%	freies Phenol y%	fr. p-Kresol y%	freies Phenol %	freies p-Kresol %	Gesamt-Phenole Ext./Hg 405	Ext. f. freies Phenol Hg 405	Harnstoff	spez. Gew.	pH	Alb.	Sac.	Ind.	Bil.	Urob.	Urnog.	Hb.	Sed.	Ery.	Leuk.	Zyl.	Pl-Ep.	Rd-Zd. Ep.	Bakt.	lebend bzw. Tötungsart
30	Dt. Schäferhund	9	weibl.	tumorart.Verdick.d.lk.Bulbus olfacorius, reichl.Ansammlung von Ventrikelflüssigkeit i. oralen Teil d.Bulbus, multipl.Infarktnarben an beiden Nieren	herdförmige Glomerulonephritis Gliom	Eklampt.Anfälle,Stomat.ulc.	47,6	21,6	26,0	45,3	54,3	-	0,0265	145	1006	6,5	+	-	+	-	-	norm.	-	±	-	++	-	+++	+	+++	Eun./Mg
B) Glomerulosklerose: a) diffus																															
37	Dt. Schäferhund	13	weibl.	gespannte derbe Leber, Cholecystitis chron., gr.helle Niere,Gastitis, ammon.Geruch d.Magens	Glomerulosklerose,feintropfige Leberverfettung	Apathie gel. Erbrechen	47,9	24,2	23,7	50,5	49,5	0,0310	0,0340	49																	lebend
a)	" 17.1.57	13	"	"		plötzl.Verschl. d.lab.Allg.Bef.	68,1	27,6	40,5	59,5	59,5	-	0,0380	420																	
	" 6.3.57																														
39	Airedale-Terrier	11	männl.	doppelseitige Schrumpfniere;Zustand fortgeschr. Abmagerung; Fibrose d. Mitralklappe	Glomerulosklerose m.Hyalinisierung u. Verfettung d. Mesoangiums	Urämie	75,7	30,5	45,2	40,3	59,7	0,0418	0,0400	500																	gestorben
b) herdförmig																															
42	Fox-Terrier	11	männl.	mäß.Granularatrophie beider Nieren	herdf.Glomerulosklerose m. Verfettung d. Glomeruli	o.B.	45,2	23,9	21,3	50,6	49,4	0,0318	0,0283	131																	elektrisch
C) Nephrosen a) Glomerulonephrose																															
46	Greyhound	9	weibl.	doppelseitige Infarktschrumpfniere wobei d.lk.taubeneigroß,die re. hühnereigroß ist	Infarktschr.-niere u.Glomerulosklerose	Urämieverdacht	40,9	21,4	19,5	52,3	47,7	-	0,0268	450																	elektrisch
49	Setter	12	weibl.	chron.cat.Bronchopneumonie,Indur.d.re.Spitzenlappens; Nephrose; cyst.Entart.d.Eierstocks u.d.Gebärmutter,Cystitis chron.;Struma mal.,Dilat.cord.	Hyalinisierung d.Glomerulomembran	Bronchopneumonie	45,2	26,7	18,5	59,1	40,9	-	0,0300	157																	elektrisch

Tabelle III/4

b) Tubulonephrosen

Vers.-Nr.	Rasse	Alter Jahre	Geschl.	patholog.-anatomische Diagnose	histolog. Befund	Klin.Diagnose	Gesamt-Phenole freie %	freies Phenol %	fr. p-Kresol %	freies Phenol %	freies p-Kres. %	Gesamt-Phenole Ext./Hg 405	Ext. f. freies Phenol Hg 405	Harnstoff	spez. Gew.	pH p	Alb.	Sac.	Ind.	Bil.	Urob.	Urnog.	Hb.	Sed.	Ery.	Leuk.	Zyl.	Pl-Ep.	Rd-Zd. Ep.	Bakt.	lebend bzw. Tötungsart
25	Welsh-Terrier Bast.	10	weibl.	Pyometra m. Atrophie d. Uteruswandung u. Exudat	Tubulonephrose	Urämie/Pyometra	63,7	29,4	34,3	45,5	54,5	-	0,0355	390																elektr.
27.	Dt.Schäferhund	4	weibl.	ausged.eitr. Br.-Pneumonie; Myodeg.Cord.; Ent.cat.diff.; pulp. Milzhyperpl.	Tubulonephrose	Bronch-Pneumonie Pleuritis	43,0	17,5	26,0	39,5	60,5	0,0201	0,0210	-	1052	6	++	-	+	-	-	norm.	-	±	/	/	gran +	++	+ Detr. Leptosp. Titer pos.	gestorben
c) Tubulo- et Glomerulonephrose																														
33	Hühnerhund Bast.	11	männl.	Ascites (2,5 l),Unterhautödem; Lebercirrhose m.höckeriger Oberfläche; Endocarditis fib. chron.d.Mitralis,Herzhypertrophie; regen.Hyperplasien der Milz; Narbenniere; erbsengr. Hodentumor	chron.Stauungsleber; u.Balkenatrophie m.Cirrh. Umformung d.interst. Lebergewebes,Glomerulo-u.Tubulonephrose,Hyalinisierung d. Glomerulomembran	Ascites	53,0	29,0	24,0	54,7	45,3	0,280	0,0330	140															elektr.
48	Wolfspitz Bastard	10	weibl.	allg.Adipositas; gr.helle Nieren m.undeutl.Abgrenz.d.Rinden u.Markzone;Gastro-Ent.cat.diff; Endocard.valv.fibrol.et chron. d.Mitralklappe,Hypertrophie d. lk.Herzens; knot.regen.Hyperl. d.Leber	Glomerulo- et Tubulonephrose	Urämie	47,9	19,5	28,4	40,7	59,3	0,0273	0,0268	230															leb./gestorben
d) Paraproteinämische Nephrose																														
7	Dt.Schäferhund	8	weibl.	Gastro-Ent.cat.p.häm.;ammoniak-Geruch d.Magens;Verwischung d. Rinden-u.Markzone m.deutl.Hervortr.d.Glomerulie;Myoleg.Cord. kinderfaustgroß.Milztumor	paraproteinäm. Nephrose Plasmocytom	gest.Allgemeinbef.,Inappetenz, Erbrechen,starker Durst	44,7	24,1	20,6	53,9	46,1	-	0,0308	38o am 24.1.57 500 am 28.1.57	1012	5,5	+++	-	+	-	-	norm.	-	±	+	+-	gran. +-	+	+	+	leb./gestorben
																				Blutbefund:		Hb	Ery.	Leuk.						
																				am 16.1.57		53 HE. =8,4 g/%	3,54	8,600						
34	Fox-Terrier	10	männl.	kinderkopfgr.höck.Lebertumor v.gelbrün.Farbe;Ent.cat.diff., Gastr.häm.;Dilat.Cord.;deutl. Hervortr.d.Glomerulie	Leberzellkarz. paraproteinäm.Nephrose m.Hyalinisierg. d. Glomerulie	Urämie kein Erbrechen!	41,8	22,0	19,8	52,6	47,4	0,0245	0,0263	200															elektr.
9	Dt.Schäferh.	2½	weibl.	o.B.	o.B.	o.B.	61,0	26,0	35,0	42,6	57,4	0,0341	0,0355	117																lebend
41	Dt.Schäferh.	1	männl.	o.B.	o.B.	o.B.	54,2	29,9	24,3	55,1	44,9	0,0331	0,0348	120																elektr.

Lebenslauf

Am 3. 6. 1928 wurde ich als Sohn des Kassenboten Nikolaus Kreuzer und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Faderl in Bamberg geboren. Nach 6-jährigem Volksschulbesuch in Kulmbach trat ich 1940 in die damalige dortige Aufbauschule und spätere Oberschule ein. Infolge Einberufung zur Wehrmacht war ich gezwungen, die Schulzeit von September 1944 bis zur Wiederaufnahme des Lehrbetriebes dieser Anstalt 1947 zu unterbrechen. 1948 erhielt ich das Reifezeugnis. Bis zur Ableistung des Studentischen Aufbaudienstes im Sommersemester 1951 an der Tierärztlichen Fakultät war ich als Werkstudent bei der BELG - Nebenstelle Kulmbach und als Betriebselektriker in den Südwerken Kulmbach tätig. Ab Wintersemester 1951/52 studierte ich an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München und bestand im Sommer 1956 die Tierärztliche Prüfung.

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Tierpathologie der Universität München im Sommer 1954 begonnen und im April 1957 abgeschlossen.